

令和 5 年 5 月 26 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

[類 別] 遺伝子治療用製品 二. ウイルスベクター製品
[一般的名称] ボレチゲン ネパールボベク
[販 売 名] ルクスターナ注
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申 請 日] 令和 4 年 9 月 30 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和 5 年 5 月 26 日の再生医療等製品・生物由来技術部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本品目を承認して差し支えない。条件及び期限付承認に該当せず、10 年間の再審査の対象として指定することが適当である。

なお、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

1. 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。
2. 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。
3. 「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。

審査報告書の修正表

[販 売 名] ルクスターナ注
[一般的名称] ボレチゲン ネバルボベク
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 9 月 30 日

令和 5 年 5 月 9 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
63	14	6) 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 2 mm 以上離れた位置に本品を投与することが望ましい。 <u>（「2. 重要な基本的注意」の項参照）</u>	6) 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 2 mm 以上離れた位置に本品を投与することが望ましい。 <u>（「2. 重要な基本的注意」の項参照）</u>
69	24	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 2 mm 以上離れた位置に投与することが望ましい。	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 2 mm 以上離れた位置に投与することが望ましい。 <u>（「2. 重要な基本的注意」の項参照）</u>

（波線部変更）

以上

審査報告書

令和 5 年 5 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の再生医療等製品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

〔販 売 名〕 ルクスターナ注
〔類 別〕 遺伝子治療用製品 二. ウイルスベクター製品
〔一般的名称〕 ボレチゲン ネバルボベク
〔申 請 者〕 ノバルティスファーマ株式会社
〔申請年月日〕 令和 4 年 9 月 30 日
〔形状、構造、成分、分量又は本質〕

本品は、ヒト RPE65 タンパク質を発現する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルスを主構成体、専用希釈液を副構成体とする再生医療等製品である。主構成体は、非増殖性の遺伝子組換えアデノ随伴ウイルスであり、アデノ随伴ウイルス 2 型のカプシドタンパク質を有し、サイトメガロウイルスエンハンサー／ニワトリ β -アクチンハイブリッドプロモーターの制御下にヒト RPE65 遺伝子を含む。また、副構成体は、投与前に主構成体を希釈するために使用される専用希釈液である。

〔申 請 区 分〕 (1 の 1) 新再生医療等製品
〔特 記 事 項〕 希少疾病用再生医療等製品（指定番号：(R2 再) 第 14 号、令和 2 年 3 月 19 日付け薬生機審発 0319 第 1 号
〔審査担当部〕 再生医療製品等審査部

〔審 査 結 果〕

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の両アレル性 RPE65 遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィーに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法で承認して差し支えないと判断した。

〔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) /0.3 mL 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。

〔承認条件〕

1. 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。
2. 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。
3. 「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。

審査報告 (1)

令和 5 年 3 月 15 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕 ルクスターナ注

〔類 別〕 遺伝子治療用製品 二. ウイルスベクター製品

〔一般的名称〕 ボレチゲン ネパールボベク

〔申 請 者〕 ノバルティスファーマ株式会社

〔申請年月日〕 令和 4 年 9 月 30 日

〔形状、構造、成分、分量又は本質〕

本品は、ヒト *RPE65* タンパク質を発現する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルスを主構成体、専用希釈液を副構成体とする再生医療等製品である。主構成体は、非増殖性の遺伝子組換えアデノ随伴ウイルスであり、アデノ随伴ウイルス 2 型のカプシドタンパク質を有し、サイトメガロウイルスエンハンサー／ニワトリ β -アクチンハイブリッドプロモーターの制御下にヒト *RPE65* 遺伝子を含む。また、副構成体は、投与前に主構成体を希釈するために使用される専用希釈液である。

〔申請時の効能、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

〔申請時の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) /0.3 mL 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し、6 日以上あけること。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
4. 製品の非臨床体内動態に関する資料及び機構における審査の概略	13
5. 非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略	15
6. 製品の臨床体内動態に関する資料及び機構における審査の概略	18
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	20
8. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略	65
9. カルタヘナ法第四条に基づく遺伝子組換え生物等の第一種使用等に関する規程への対応につ いて	66
10. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	66
11. 審査報告（1）作成時における総合評価	66

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1.1 申請品目の概要

本品は、IRD の原因遺伝子の 1 つであるヒト *RPE65* 遺伝子を搭載した非増殖性組換え AAV を成分とする再生医療等製品であり、AAV2 のカプシドタンパク質を有し、ITR、CMV エンハンサー、CBA プロモーター、CBA のエクソン 1 及びイントロン、ヒト *RPE65* 遺伝子 cDNA、BGH PolyA 及び ITR から構成される遺伝子発現構成体が組み込まれている。網膜下に投与された本品が患者の RPE 細胞に感染することにより、本品に搭載された遺伝子発現構成体が細胞の核内にエピソームとして留まり、ヒト *RPE65* 遺伝子は長期間安定して発現する。*RPE65* 遺伝子の機能欠損を補い、発現した *RPE65* タンパク質により正常な視覚サイクルを回復させることで、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異を有する IRD 患者の視覚機能の改善効果が期待される。

本品は、「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」を予定される効能、効果又は性能として、令和 2 年 3 月 19 日付けで希少疾病用再生医療等製品に指定されている（指定番号：（R2 再）第 14 号）。

1.2 開発の経緯等

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、これまでに *RPE65* 遺伝子を含む 260 以上の原因遺伝子が特定されている。これまで臨床症状及び臨床所見に基づき診断されており、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異を有する IRD 患者は、一般的に LCA 又は RP と診断されている。一方で、IRD では原因遺伝子及びその組合せによって病態、病因及び進行が異なることが明らかになっており、臨床所見に基づく鑑別では不正確な診断につながる可能性がある。そのため、近年では国内外ともに IRD を原因遺伝子によって診断する必要性が高まってきている。

両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異を有する IRD 患者では、網膜の視細胞が光を吸収することにより生じる生化学反応（視覚サイクル）に関与する酵素の 1 つ *all-trans-retinyl isomerase*（*RPE65* タンパク質）の活性が欠失している。*RPE65* タンパク質は、RPE 細胞において *all-trans*-レチニルエステルを *11-cis*-レチノールに変換するイソメロヒドロラーゼであり、その活性の欠失は網膜への細胞傷害性物質の蓄積を引き起こし、最終的には視細胞を始めとする網膜細胞の変性・壊死を生じる。両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異を有する IRD では主に周辺視野及び暗所での視覚に働く杆体細胞が障害され、深刻な視覚障害が生じる。臨床症状としては、進行性の著しい視力低下、求心性視野狭窄、夜盲及び眼振が認められる。特に、光感度の低下による夜盲は特徴的な症状であり、進行すると日中の昼光環境下でさえ視覚に依存した日常活動が困難となる。網膜変性が継続すると、多くの場合最終的に完全な失明に至る。

本品については、米国 Spark 社により、海外において両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異を有する IRD 患者を対象とした第 I 相試験（101 試験）が 2007 年 9 月から実施された。その後、101 試験に組み入れられた患者を対象に、101 試験で未投与の対側眼に本品を投与する継続試験（102 試験）が実施されている。また、Spark 社により、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異を有する IRD 患者を対象とした海外第 III 相試験（301 試験）が 2012 年 11 月から実施された。

米国では、301 試験を主要な試験成績として、2017 年 12 月に「LUXTURNa is an adeno-associated virus vector-based gene therapy indicated for the treatment of patients with confirmed biallelic *RPE65* mutation-associated retinal dystrophy. Patients must have viable retinal cells as determined by the treating physician(s).」を

欧州では、301 試験を主要な試験成績として、2018 年 11 月に「Luxturna is indicated for the treatment of adult and paediatric patients with vision loss due to inherited retinal dystrophy caused by confirmed biallelic *RPE65* mutations and who have sufficient viable retinal cells.」を効能、効果又は性能として承認された。

今般、301 試験及び A11301 試験を主要な試験成績として、本品の承認申請が行われた。

本品は、野生型 AAV ゲノムから *rep* 遺伝子及び *cap* 遺伝子が削除されることにより、増殖能を欠失している。また、本品の産生に用いられるプラスミドは、Rep2/Cap2 パッケージングコンポーネント、E2a、E4 及び VA パッケージングコンポーネント、並びにヒト *RPE65* 遺伝子の発現カセットをそれぞれ含む 3 つのプラスミドに分割され、複製可能なウイルスが相同組換えにより産生されないようデザインされている。

本品の産生には、3 つのプラスミド（ベクタープラスミド、パッケージングプラスミド、ヘルパープラスミド）が使用される。ベクタープラスミドは CMV エンハンサー/CBA プロモーターの制御下においてヒト RPE65 遺伝子を、パッケージングプラスミドは Rep2/Cap2 遺伝子を、ヘルパープラスミドは E2a、E4 及び VA RNA をそれぞれ発現する遺伝子発現構成体を含む。各プラスミドの管理項目として、XXXXXXXXXX
XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXXXXXX、エンドトキシン、XXXXXX（XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX）、XXXXXX、XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX、無菌、XXXXXXXXXX、XXXXXX 及びマイコプラズマが設定されている。

原薬製造用 MCB は、XXXXXXXXXXで保管される。MCB の更新予定はない。

表 1 MCB 及び EOP に対して実施された外来性感感染性物質に関する試験

in vivo ウイルス試験（成熟マウス、乳飲みマウス、モルモット及び発育鶏卵）
in vitro ウイルス試験*1
in vitro ウシウイルス試験（BVDV、BAV、BPV、BTV、RSV、Reo-3 及び RABV（BT 細胞及び Vero 細胞））
in vitro ブタウイルス試験（PPV、TGEV 及び PAV（PT-1 細胞）、PCV-1、PCV-2（PCR））
in vitro ヒトウイルス試験（CMV、EBV、HAV、HBV、HCV、HHV-6、HHV-7、HHV-8、HIV-1、HIV-2、PVB19、HTLV-1、HTLV-2、HSV-1*2、HSV-2*2）
in vitro シミアンウイルス試験（SFV*3、SRV*3、STLV*3 及び SV40）
AAV（1、2、3、3B、4 及び 6 型）試験*2
電子顕微鏡観察
逆転写酵素活性試験
マイコプラズマ試験*2
無菌試験*3
マイコプラズマ試験

*1：指標細胞として、MCB では Vero 細胞、MRC-5 細胞及び HeLa 細胞が、EOP では Vero 細胞、MRC-5 細胞及び HEK293 細胞が使用された。

*2：EOP でのみ実施

*3：MCB でのみ実施

2.1.3 製造方法

原薬の製造工程は、MCB の拡大培養（ ）、細胞の拡大培養（ ）、トランスフェクション、 、ハーベスト、 、 及び 、 及び 、 、 、バルク原薬の調製及びろ過並びに保管・試験の各工程からなる。

重要工程は、 の各工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.4 外来性感感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程で使用される HEK293 細胞以外の生物由来原料等は、表 2 のとおりであり、FBS②及びカザミノ酸はいずれも生物由来原料基準への適合性が確認されている。

表 2 HEK293 細胞以外の生物由来原料等

原料等名	動物	使用部位	使用工程
FBS①	ウシ	血液	の調製
トリプシン	ブタ	膵臓	の調製
FBS②	ウシ	血液	、
カザミノ酸	ウシ	乳	

の調製に用いられた FBS①は、米国を原産国とする健康なウシの血液に由来する。当該 FBS の製造工程においてウイルス不活化・除去能が評価された工程はないが、フィルターろ過による病原体の除去が行われ、ウイルス否定試験、エンドトキシン試験、無菌試験及びマイコプラズマ否定試験が実施されている。また、当該 FBS を使用して調製された に対し、 のとおりウシウイルス否定試験が実施され、ウシ由来ウイルスは検出されることが確認されている。なお、原材料の血液は、米国が国際獣疫事務局において BSE の病原体の伝播リスクが無視できることとされた国として認定された

2013 年以前に採取されたものであるが、「ウシ等由来原材料を使用した医薬品、医療用具等の一部変更承認申請等におけるリスク評価等の取扱いについて」（平成 15 年 8 月 1 日付薬食審査発第 0801001 号及び薬食安発第 0801001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長及び安全対策課長通知）に従って評価した結果、BSE に関する一定の安全性を確保する目安を満たすことが確認されている。

トリプシンは、米国又はカナダを原産国とするブタの膵臓に由来する。健康な動物に由来するか否かは不明であるが、ウイルス否定試験、無菌試験及びマイコプラズマ否定試験が実施されており、またその製造工程において、ウイルス等の不活化・除去処理として低 pH 処理（pH2 未満及び pH4 未満それぞれの条件で 24 時間以上）が実施されている。また、当該トリプシンを使用して調製された [REDACTED] に対し、[REDACTED] のとおりブタウイルス否定試験が実施され、ブタ由来ウイルスは検出されないことが確認されている。

また、原薬の製造工程において、[REDACTED] に対し、パイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験及びウシウイルス否定試験が工程内管理試験として実施される。

2.1.5 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 A、製法 B 及び製法 C（申請製法）とする）。なお、各臨床試験に使用された製剤の製造に用いられた原薬の製法は表 3 のとおりである。

- ・ 製法 A から製法 B : [REDACTED] の変更
- ・ 製法 B から製法 C（申請製法） : [REDACTED] の変更、[REDACTED] の変更、[REDACTED] の追加

これらの製法変更に伴い、品質特性の同等性/同質性評価が実施され、製法変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。なお、非臨床試験においては製法 A～C とも異なるベクターゲノム配列及び製法の被験物質が使用され、本品との同等性/同質性を説明することは困難であるものの、得られているロット分析結果及び薬理試験データ等の補完情報から、非臨床安全性評価に利用することは可能と説明されている（5.R.1 項参照）。

表 3 臨床試験に使用された製剤の製造に用いられた原薬の製法

製法 A	101 試験、102 試験、301 試験
製法 B	301 試験
製法 C（申請製法）	A11301 試験

2.1.6 特性

2.1.6.1 構造及び特性

実施された特性解析は表 4 のとおりである。

表 4 特性解析における評価項目

物理的・化学的性質	性状、pH、浸透圧、 XXXXXXXXXX 、採取容量
同一性	制限酵素切断パターン、ベクターゲノムのシーケンス
濃度	含量（ベクターゲノム数）
活性/力価	感染力価、RPE65 導入遺伝子の標的細胞への送達及び RPE65 タンパク質の発現（ XXXXXXXXXX による確認、 XXXXXX による発現量の定量）、 XXXXXX 活性、 XXXXXX
安全性	外来性ウイルス、マイコプラズマ、ウシウイルス、rcAAV、バイオバーデン、エンドトキシン、不溶性微粒子、無菌
純度	XXXXXXXXXX 、 XXXXXXXXXX 、 XXXXXX 、宿主細胞由来 DNA、 XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX 、プラスミド由来 DNA、 XXXXXX 、HCP、 XXXXXXXXXX 、 XXXXXX 、 XXXXXX

2.1.6.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

2.1.6.1 における特性解析結果に基づき、目的物質である一本鎖 DNA を含有するウイルスベクター以外には、活性を有する目的物質関連物質はないとされた。XXXXXXXXXX、rcAAV、目的物質由来不純物 A* 及び XXXXXXXXXX が目的物質由来不純物とされた。いずれの目的物質由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、目的物質由来不純物 A* 以外の目的物質由来不純物は、原薬の規格及び試験方法により適切に管理されている。

2.1.6.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、プラスミド由来 DNA、不純物 A*、HCP、不純物 B*、不純物 C*、不純物 D*、不純物 E* 及び不溶性異物が製造工程由来不純物とされた。すべての製造工程由来不純物は、原薬の規格及び試験方法により適切に管理されている。

2.1.7 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験（制限酵素切断パターン）、pH、純度試験（XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、プラスミド由来 DNA、不純物 A*、宿主細胞由来 DNA、HCP、不純物 B*、不純物 E*、不純物 D*、不純物 C*）、微生物限度、rcAAV、エンドトキシン、感染力価、遺伝子発現産物（RPE65 タンパク質の発現の確認）、遺伝子発現相対力価（RPE65 タンパク質の発現量の定量）、XXXXXX 活性及び含量（qPCR）が設定されている。

2.1.8 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験の概略は、表 5 のとおりである。

表 5 原薬の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数*	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	≦ -65℃	18 カ月	[redacted] キャップ 及びポリプロピレン製チューブ
加速試験	1	[redacted]℃	[redacted] カ月	
	1	[redacted]℃	[redacted] カ月	
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射 エネルギー200W・h/m ² 以上、 [redacted]℃		

*：試験には申請製法で製造された原薬を使用

長期保存試験では、1ロットにおいて、 $\blacksquare$ カ月時点で $\blacksquare$ の増加が認められ、 $\blacksquare$ $\blacksquare$ した。しかしながら、試験開始時から $\blacksquare$ カ月時点までの増加率が $\blacksquare$ であったこと、 $\blacksquare$ カ月時点以降では $\blacksquare$ であったことから、当該ロットの $\blacksquare$ が $\blacksquare$ $\blacksquare$ ものと申請者は考察している。その他のロットにおいては、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験 ($\blacksquare$ °C) では、 $\blacksquare$ の増加¹⁾が認められた。

加速試験 ($\blacksquare$ °C) では、加速試験 ($\blacksquare$ °C) で認められた上記の変化がより顕著に認められた。また、 $\blacksquare$ 及び $\blacksquare$ の低下傾向が認められた。

光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、 $\blacksquare$ キャップ及びポリプロピレン製チューブを用いて、遮光下、-65°C以下で保存するとき、18 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル (2 mL) に 5×10^{12} vg/mL の原薬を 0.5 mL 含有する注射剤である。製剤には、リン酸二水素ナトリウム一水和物、リン酸水素二ナトリウム二水和物、塩化ナトリウム、ポロキサマー188 及び $\blacksquare$ 水が副成分として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の解凍・混合、無菌ろ過、充填・施栓、 $\blacksquare$ 及び試験の各工程からなる。また、出荷する製品として、製剤と専用希釈液の同梱、表示を行う工程が設定されている。

重要工程は、無菌ろ過工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 D、製法 E 及び製法 F（申請製法）とする）。なお、各臨床試験に使用された製剤の製法は表 6 のとおりである。

- 製法 D から製法 E： $\blacksquare$ 及び $\blacksquare$ の変更
- 製法 E から製法 F（申請製法）： $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ 及び $\blacksquare$ の変更

これらの製法変更に伴い、製法の変更前後において製剤の品質特性の同等性/同質性評価が実施され、同等性/同質性が確認されている。

¹⁾ $\blacksquare$ $\blacksquare$ であるため、 $\blacksquare$ が低下していることを示す。

表 6 臨床試験に使用された製剤の製法

製法 D	101 試験、102 試験、301 試験
製法 E	301 試験
製法 F (申請製法)	A11301 試験

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（制限酵素切断パターン）、浸透圧、pH、純度試験（XXXXXXXXXX、XXXX）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、XXXXXXXXXX、感染力価、遺伝子発現産物（RPE65 タンパク質の発現の確認）、遺伝子発現相対力価（RPE65 タンパク質の発現量の定量）、XXXXXXXXXX活性及び含量（qPCR）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験の概略は、表 7 のとおりである。

表 7 製剤の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数 ^{*1}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	≤ -65℃	36 カ月 ^{*2}	クロロブチル製ゴム栓及び環状オレフィンポリマー製バイアル
加速試験	1	XXXX ℃	XXXX カ月	
	1	XXXX ℃	XXXX カ月	

*1：試験には申請製法で製造された原薬を用いて申請製法で製造された製品を使用

*2：XXXX カ月まで安定性試験を継続中。1 ロットで 48 カ月、2 ロットで 36 カ月の成績が得られている。

長期保存試験では、1 ロットにおいて XXXX カ月時点で XXXXXXXXXX の増加が認められ、XXXX XXXX した。しかしながら、試験開始時から XXXX カ月時点までの増加率が XXXXXXXXXX であったこと、XXXX カ月時点以降では XXXX であったことから、当該ロットの XXXX が XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX ものと申請者は考察している。その他のロットにおいては、実施期間を通じて明確な変化は認められなかった。

加速試験（XXXX℃）では、XXXX カ月時点で XXXX の低下が認められた。また、XXXX、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX の低下傾向が認められた。

加速試験（XXXX℃）では、XXXXXXXXXX の増加¹⁾、XXXX、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX の低下、XXXXXXXXXX 及び XXXX の低下傾向が認められた。

原薬を用いて実施した光安定性試験の結果から、製剤は光に対し不安定であると考えられるとされ、製剤を用いた光安定性試験は実施されていない。

以上より、製剤の有効期間は、クロロブチル製ゴム栓及び環状オレフィンポリマー製バイアルを用いて、紙箱及びアルミニウムパウチによる遮光下、-65℃以下で保存するとき、36 カ月と設定された。

2.3 専用希釈液

2.3.1 処方並びに設計

専用希釈液は、1 バイアル（2 mL）に、有効成分を含有しない製剤と同一処方²⁾の溶液 1.7 mL が充填されている。1 製剤バイアルに 2 本添付されている。

²⁾ 専用希釈液では、溶剤として XXXXXXXXXX 水が使用されている。

2.3.2 製造方法

専用希釈液の製造工程は、[REDACTED]、希釈液の調製、[REDACTED]、無菌ろ過、充填・施栓、[REDACTED]及び試験の各工程からなる。

重要工程は、[REDACTED]及び無菌ろ過工程とされている。

専用希釈液の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.3.3 製造工程の開発の経緯

専用希釈液の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 G 及び製法 H（申請製法）とする）。なお、臨床試験では製法 G で製造された専用希釈液が使用された。

- 製法 G から製法 H（申請製法）：[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]の変更

2.3.4 専用希釈液の管理

専用希釈液の規格及び試験方法として、性状、浸透圧、pH、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び[REDACTED]が設定されている。

2.3.5 専用希釈液の安定性

専用希釈液の主な安定性試験の概略は、表 8 のとおりである。

表 8 専用希釈液の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数*1	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	≤ -65℃	24 カ月*2	クロロブチル製ゴム栓 及び環状オレフィン ポリマー製バイアル
加速試験	1	[REDACTED]℃	[REDACTED]カ月	
	1	[REDACTED]℃	[REDACTED]カ月	

*1：試験には、申請製法で製造された専用希釈液を使用

*2：[REDACTED]カ月まで安定性試験を継続中。2 ロットで 48 カ月、1 ロットで 24 カ月の成績が得られている。

長期保存試験、加速試験（[REDACTED]℃）及び加速試験（[REDACTED]℃）では、実施期間を通して品質特性に変化は認められなかった。

以上より、専用希釈液の有効期間は、クロロブチル製ゴム栓及び環状オレフィンポリマー製バイアルを用いて -65℃以下で保存するとき、36 カ月と設定された。

なお、専用希釈液の長期保存試験として 36 カ月時点までの成績が得られているのは 2 ロットのみであるが、申請者は、以下の理由から、[REDACTED]、当該成績を考慮すると、専用希釈液の有効期間を製剤と同じ 36 カ月と設定することは可能と説明している。

- [REDACTED]専用希釈液と[REDACTED]であること。
- [REDACTED]と専用希釈液では[REDACTED]が異なるが、-65℃以下の保存条件において[REDACTED]が長期保存試験の[REDACTED]に影響するとは考えにくいこと。
- [REDACTED]の長期保存試験では[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]の[REDACTED]は実施していないものの、いずれも -65℃以下で保存した際に増加傾向又は減少傾向を示すとは考えにくいこと。

2.4 品質の管理戦略

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定：

本品の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

- 原薬又は製剤の CQA

性状、pH、浸透圧、XXXXXXXXXX、採取容量、制限酵素切断パターン、ベクターゲノムのシーケンス、含量、感染力価、RPE65 導入遺伝子の標的細胞への送達及び RPE65 タンパク質の発現、XXXXXXXXXX 活性、XXXX、外来性ウイルス、マイコプラズマ、ウシウイルス、rcAAV、微生物限度、エンドトキシン、不溶性微粒子、無菌、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、不純物E*、宿主細胞由来 DNA、不純物A*、プラスミド由来 DNA、不純物B*、HCP、不純物C*、不純物D*、XXXXXX

- 専用希釈液の CQA

性状、pH、浸透圧、エンドトキシン、無菌、不溶性微粒子、XXXXXXXXXX、採取容量

- 工程の特性解析：

CQA への影響に基づくリスクアセスメントにより工程パラメータが分類され、各工程の特性解析が実施された。

- 管理方法の策定：

上記の工程の特性解析を含む工程知識に基づき、工程パラメータの管理、工程内管理、並びに規格及び試験方法の組合せにより本品の品質管理戦略が構築され、本品の特性が適切に管理されていることが確認された（目的物質関連物質/目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.6.2 項及び 2.1.6.3 項参照）。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬、製剤及び専用希釈液の品質は適切に管理されていると判断した。

3. 効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び機構における審査の概略

本品の効力又は性能を裏付ける試験に関する資料として、HEK293 細胞を用いた本品による RPE65 タンパク質の発現を評価した *in vitro* 試験の成績に加え、以下に示す文献が提出された。

3.1 RPE65 遺伝子変異を有するブリアードイヌを用いたイヌ用ベクターの網膜下投与による *in vivo* 有効性試験 (Mol Ther 2005; 12: 1072-82³⁾)

RPE65 遺伝子変異を有する (RPE65^{-/-}) ブリアードイヌ⁴⁾ に対し、イヌ用ベクター (AAV2/2-CBA-cRPE65⁵⁾) が 3.9×10^{10} vg/eye の用量で右眼に網膜下投与された。投与 6 カ月後に、正常ブリアードイヌ、並びにベクター非投与及びベクター投与 RPE65^{-/-}ブリアードイヌについて、RPE における *syn-11-cis-*

³⁾ 参考資料として提出された。

⁴⁾ イヌ RPE65 遺伝子の両アレル性の変異を有し、RPE65 タンパク質を発現できない。RPE65 遺伝子の常染色体潜性遺伝によるヒトの IRD と類似した疾患表現型を示す。

⁵⁾ 本品と異なり、スタッファー配列及びコザック配列を含まず、ヒト RPE65 遺伝子の代わりにイヌ RPE65 遺伝子が搭載されている。

retinal oximes の産生量が HPLC 法により検討された。その結果、syn-11-cis-retinal oximes はベクター非投与の *RPE65*^{-/-}ブリアードイスでは検出されなかったが、ベクター投与 *RPE65*^{-/-}ブリアードイスでは産生が認められた。また、網膜下の複数個所における syn-11-cis-retinal oximes 産生が評価され、syn-11-cis-retinal oximes の産生はベクターの投与部位周辺においてのみ確認され、その他の部位では認められなかった。

3.2 *RPE65* 遺伝子変異を有するブリアードイスを用いた最終製剤ベクターの網膜下又は硝子体内投与による *in vivo* 有効性試験 (Mol Ther 2008; 16: 458-65³⁾)

3.5 カ月齢の *RPE65*^{-/-}ブリアードイス⁴⁾ 1 例に対し、最終製剤ベクター (AAV2-hRPE65v2)⁶⁾ が 8.25×10^{10} vg の用量 (容量: 150 μ L) で左眼には網膜下に、右眼には硝子体内に投与された。

投与後 1 カ月間、週 1 回の間隔で、網膜下投与眼及び硝子体内投与眼の瞳孔反応が交互点滅対光反射試験 (Swinging flashlight test)⁷⁾ により評価された。その結果、瞳孔の収縮反応は、網膜下投与眼では投与後 2 週間までに認められたが、硝子体内投与眼ではほぼ認められなかった。また、投与 1 カ月後の網膜下投与眼及び硝子体内投与眼の眼振が急速眼球運動解析装置により評価された。その結果、両眼ともに眼振の振幅の抑制が認められた。

さらに、3.5 カ月齢の *RPE65*^{-/-}ブリアードイス⁴⁾ 1 例に対し、最終製剤ベクターが 8.25×10^{10} vg の用量 (容量: 150 μ L) で両眼に網膜下投与された。また、ベクター非投与の *RPE65*^{-/-}ブリアードイス⁴⁾ 1 例が ERG の評価における陰性対照として用いられた。

正常イス、並びにベクター非投与及びベクター投与 *RPE65*^{-/-}ブリアードイスについて、ERG が評価された。その結果、ベクター非投与の *RPE65*^{-/-}ブリアードイスでは波形の発生が認められなかったが、ベクター投与 *RPE65*^{-/-}ブリアードイスでは投与後 5 週間及び 3 カ月の時点で波形の発生が認められた。また、ベクター投与 *RPE65*^{-/-}ブリアードイスについて、RPE における RPE65 タンパク質の発現が免疫組織学的検査により評価され、投与部位の RPE 細胞において RPE65 タンパク質が検出された。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異を有する IRD に対する効果について、以下のように説明している。

in vivo 試験において、最終製剤ベクターが投与された *RPE65*^{-/-}ブリアードイスで瞳孔の収縮反応及び眼振の減少が認められたことに加え、ERG において波形の発生が認められ、投与部位において RPE 層に RPE65 タンパク質の発現が確認された。また、*RPE65*^{-/-}ブリアードイスにイス用ベクターを網膜下投与した試験では、11-cis-レチナールの産生が認められている。これらのことから、本品の作用機序として、RPE65 タンパク質が発現することにより、all-trans-レチニルエステルが 11-cis-レチノールに変換され、続いて別酵素により 11-cis-レチナールが産生されることで、視覚サイクル (Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014; 55: 6651-72) の正常な循環を促し、瞳孔反応及び視覚欠損を改善するものと考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

6) 本品と同一のゲノムを有するが、本品との品質特性の同等性/同質性は確認されていない。

7) 暗い部屋で瞳孔の最大収縮を見ながら片方の眼に光を 2~4 秒間当て、次に素早く光を切り替えてもう片方の眼に 2~4 秒間当てることで両眼の瞳孔収縮を比較する試験。正常な状態では瞳孔反射が起こり、両眼の瞳孔は同様の収縮反応を示す。

4. 製品の非臨床体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

4.1 非臨床体内動態

4.1.1 生体内分布

最終製剤ベクターをカニクイザルに単回網膜下投与した試験及び一次改良型ベクター（AAV2-RPE65v1）⁸⁾ をイヌ（ビーグル）に単回網膜下又は硝子体内投与した試験において、各臓器へのベクターの分布が評価された（表 9 及び表 10）。なお、最終製剤ベクター及び一次改良型ベクターは、本品との品質特性の同等性/同質性は確認されていないものの、同一の AAV2 カプシドタンパク質を有するため、本結果から本品の生体内分布を評価することは可能と説明されている。

表 9 最終製剤ベクターの単回投与生体内分布試験

試験系	投与経路	観察期間	用量 (vg/eye)	結果概要	分析法	添付資料
雌雄カニクイザル	網膜下	3 カ月	3.0×10 ¹¹ 7.5×10 ¹¹	性腺を含む 43 種類の組織について、観察期間終了時のベクターの分布が検討された*。すべての眼の眼内液（房水及び硝子体液）において高濃度に確認された。また、視神経及び視交叉においては低濃度で確認されたことから、ベクターが網膜神経節細胞へ曝露された可能性が示唆された。すべての被験動物において、低濃度であるが、脾臓及び肝臓への用量依存的な分布が確認された。その他、ごく低濃度に、高用量群の一部で胃、腸間膜リンパ節及び耳介前リンパ節で確認され、高用量群の被験動物 1 例で結腸、十二指腸及び気管への分布が確認された。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、唾液腺及び性腺（卵巣、子宮、子宮頸部、膣及び雄性腺）では確認されなかった。	ベクターコピー数は、各組織から抽出した DNA を検体とし、qPCR 法により評価された。なお、当該 qPCR 法について完全な分析法バリデーションは実施されていない。最終製剤ベクターを構成する塩基配列 63 bp を特異的に検出するプライマーセットが使用された。	4.2.3.1-3

*：一部の被験動物において、視神経、十二指腸、子宮頸部、膣、肺、気管、食道、大動脈、肋間筋、胃噴門部、胃幽門部及び脳下垂体については PCR 阻害が認められたため測定できなかった。

⁸⁾ 本品と異なり、翻訳開始部位にコザック配列が挿入されておらず、また製造過程において CBA イントロンのスプライスアクセプター内の分岐部位に想定外の変化が生じたために RPE65 タンパク質は低発現である。本品との品質特性の同等性/同質性は確認されていない。

表 10 一次改良型ベクターの単回投与生体内分布試験

試験系	投与経路	観察期間	用量 (vg/eye)	結果概要	分析法	添付資料
雌雄イヌ (ビーグル)	網膜下 又は 硝子体内	3 週間	1.5×10^{12}	房水、硝子体液、視神経、膝臓、骨髄、脾臓、腎臓、性腺（精巣及び卵巣）、脳、骨格筋及び耳介前リンパ節について、観察期間終了時のベクターの分布が検討された*1。ベクターは網膜下投与又は硝子体内投与されたすべての投与眼の房水及び硝子体液に高濃度に確認され、視神経及び視交叉では低濃度で確認された。膝臓、骨髄、脾臓、腎臓、性腺（卵巣及び精巣）、脳、骨格筋及び耳介前リンパ節では確認されなかった。	ベクターコピー数は、各組織から抽出した DNA を検体とし、qPCR 法により評価された。なお、当該 qPCR 法について完全な分析法バリデーションは実施されていない。一次改良型ベクターを構成する塩基配列 63 bp を特異的に検出するプライマーセットが使用された。	4.2.3.1-1
雌雄イヌ (ビーグル)	網膜下 又は 硝子体内	3 カ月	1.5×10^{12}	房水、硝子体液、視神経、膝臓、肝臓、肺、骨髄、脾臓、腎臓、性腺（精巣及び卵巣）、脳、骨格筋、及び耳介前リンパ節について、観察期間終了時のベクターの分布が検討された*2。ベクターは網膜下投与又は硝子体内投与されたすべての投与眼の房水及び硝子体液に高濃度に確認され、視神経、視交叉及び耳介前リンパ節では低濃度で確認された。膝臓、肝臓、肺、骨髄、脾臓、腎臓、脳、骨格筋、性腺（精巣及び卵巣）では確認されなかった。投与後 3 週間の結果と比較して、眼内液（房水及び硝子体液）中のベクター濃度が低下する傾向が認められ、ベクターの消失が示唆された。		4.2.3.1-2

*1：すべての被験動物において、肝臓及び肺は PCR 阻害が認められたため測定できなかった。また、一部の被験動物において、骨髄、腎臓、脳、耳介前リンパ節及び骨格筋については、PCR 阻害が認められたため測定できなかった。

*2：一部の被験動物において、肺、房水及び硝子体液については PCR 阻害が認められたため測定できなかった。

4.1.2 排出

本品の排出を評価するための非臨床試験は実施されていない。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の体内動態について以下のように説明している。

単回投与生体内分布試験において、すべての投与眼の眼内液（前房水及び硝子体液）で高濃度のベクターの分布が認められた。投与眼の視神経及び視交叉において低濃度の分布が認められたことから、網膜神経節細胞がベクターに曝露された可能性が示唆された。また、脾臓及び肝臓にも低濃度の分布が認められた。いずれの試験においても、性腺への分布は確認されなかった。

以上の結果より、本品の網膜下投与時において、眼球外へのベクターの分布はわずかであることが示唆された。また、投与後の遅い時点ほど分布濃度が低下し、消失が起こることが示唆された。

機構は、申請者の説明を了承した。

5. 非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略

本品の非臨床安全性に関する資料として、最終製剤ベクターを投与したイヌ及びサルを用いた単回投与毒性試験、最終製剤ベクターを投与したイヌ及びサルを用いた反復投与毒性試験等の成績が提出された。また、一次改良型ベクターを投与したイヌを用いた単回投与毒性試験の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

最終製剤ベクター及び一次改良型ベクターを用いた単回投与毒性試験が実施された(表 11 及び表 12)。いずれの試験においても網膜及び RPE で網膜剥離、瘢痕形成等が認められたが、投与手技に起因する外傷性の変化と判断された。

一次改良型ベクターを用いた単回投与毒性試験では、投与 3 週間後に脳幹、中脳及び脈絡叢に炎症細胞浸潤が認められ、ベクターへの免疫応答が示唆されたが、当該時点で脳へのベクター分布は認められず(4.1.1 項参照)、また、投与 3 カ月後及び RPE65 タンパク質をより高発現する最終製剤ベクターを用いた単回投与毒性試験では脳に同様の所見は認められなかった。軽微であり一過性の可逆的変化であったこと等から、脳での炎症細胞浸潤の毒性学的意義は低いと判断されている。

表 11 最終製剤ベクターの単回投与毒性試験

試験系	投与経路	観察期間	用量 (vg/eye)	本品投与群の主な所見	添付資料
雌雄カニクイザル	網膜下 (片眼又は両眼*1)	3 カ月間	0 (媒体) 3.0×10^{11} $7.5 \times 10^{11*2}$	RPE の肥大・凝集・細胞剥離、視細胞の消失、マクロファージの色素沈着	4.2.3.1-3
雌雄イヌ (RPE65 ⁺ ブリアードイヌ*3)	網膜下	5 週間～ 3 カ月間	8.25×10^{10}	〈5 週及び 3 カ月時点〉RPE65 タンパク質の欠乏に伴う異常 (RPE の空胞化・色素沈着・萎縮・過形成、網膜下のグリオーシス、外顆粒層の萎縮) 〈3 カ月時点〉RPE 細胞の剥離、投与部位近傍の瘢痕化	4.2.3.1-4 (参考)

*1：片眼投与群では最終製剤ベクターを投与しなかった眼に媒体が投与された。

*2：臨床用量 (1.5×10^{11} vg/eye) の 5 倍に相当する。

*3：イヌ RPE65 遺伝子の両アレル性の変異を有し、RPE65 タンパク質を発現できない。RPE65 遺伝子の常染色体潜性遺伝によるヒトの IRD と類似した疾患表現型を示す。

表 12 一次改良型ベクターの単回投与毒性試験

試験系	投与経路	観察期間	用量 (vg/eye)	本品投与群の主な所見	添付資料
雌雄イヌ (ビーグル)	網膜下 又は 硝子体内	3 週間	0 (媒体) 1.5×10^{12}	網膜内層・後眼房の血管周囲の炎症細胞浸潤、網膜中心部の RPE の扁平化・脱落、RPE 細胞の過形成 脳幹・中脳・脈絡叢の血管周囲の炎症細胞浸潤	4.2.3.1-1
雌雄イヌ (ビーグル)	網膜下 又は 硝子体内	3 カ月間	0 (媒体) 1.5×10^{12}	網膜・脈絡膜の血管周囲の炎症細胞浸潤、網膜変性、炎症部位の RPE 細胞層の消失、外顆粒層・内顆粒層の消失、ブルッフ膜の癒着に伴う外顆粒層の偽ロゼット形成	4.2.3.1-2

5.2 反復投与毒性試験

最終製剤ベクターを用いた反復投与毒性試験が実施された(表 13)。いずれの試験においても網膜の瘢痕形成・ロゼット形成(RPE 細胞の配列異常に伴う網膜剥離)等が認められたが、投与手技に起因する外傷性の変化と判断されている。また、硝子体内、網膜下腔及び視神経乳頭に炎症性所見が認められ

たが、単回投与時には認められておらず（5.1 項参照）、本品は臨床では単回投与されることから、臨床において安全性上の問題になる可能性は低いと判断されている。

表 13 反復投与毒性試験

試験系	投与経路 投与方法	観察期間	用量 (vg/eye)	主な所見	添付資料
雌雄イヌ (品種不明)	網膜下 左眼投与 3 カ月後 に右眼投与、さらに 約 1 カ月後に右眼 再投与	6.5 カ月間	1.5×10^{11}	投与部位近傍の瘢痕・ロゼット形成、視細胞層の菲薄化、硝子体内・網膜下腔・視神経乳頭の炎症	4.2.3.2-1 (参考)
雌雄イヌ (<i>RPE65</i> ^{+/Δ} プリアードイヌ ^{*1})	網膜下 右眼投与 2 週間後 に左眼投与	2 年間	1.5×10^{11}	投与部位近傍の瘢痕・ロゼット形成、RPE の肥大、炎症	4.2.3.2-2 (参考)
雌雄イヌ (<i>RPE65</i> ^{+/Δ} プリアードイヌ ^{*1})	網膜下又は脈絡膜下 両眼網膜下投与 1 カ月後に左眼網膜 下投与 又は左眼脈絡膜下 投与・右眼網膜下投 与 1 カ月後に左眼 網膜下投与 又は右眼網膜下投 与 1 カ月後に左眼 網膜下投与	2.5～6 カ月間	8.25×10^{10} 1.1×10^{11} 1.5×10^{11}	ロゼット形成、脈絡膜の炎症 細胞浸潤	4.2.3.2-3 (参考)
雌カニクイザル 及びアカゲザル ^{*2}	網膜下 右眼投与 2 カ月後 に左眼投与	6～7 カ月間	1.5×10^{11}	投与部位近傍の瘢痕、網膜・視神経・網膜下腔・硝子体内の炎症 ^{*3}	4.2.3.2-4 (参考)

*1：イヌ *RPE65* 遺伝子の両アレル性の変異を有し、*RPE65* タンパク質を発現できない。*RPE65* 遺伝子の常染色体潜性遺伝によるヒトの IRD と類似した疾患表現型を示す。

*2：本品以外の AAV ベクターへの曝露歴があり、抗 AAV2 抗体を有する動物が用いられた。

*3：抗 AAV2 抗体レベルとの相関は見られなかった。

5.3 その他の安全性評価

5.3.1 染色体への組み込みの可能性

申請者は、以下の点から、本品の遺伝子組み込みリスクは低いと考えると説明している。

- 野生型 AAV はヒト 19 番染色体に選択的に組み込まれるが、本品は組み込みに関与する Rep タンパク質をコードする *rep* 遺伝子が削除されており、組み込みは発生しないと考えられること。
- 本品は網膜組織を標的として網膜下に投与されるが、網膜組織は細胞分裂能が極めて低く、組み込みが起こりうる複製や修復の段階にある細胞が少ないこと。

5.3.2 腫瘍形成及びがん化の可能性

申請者は、以下の点から、本品投与による腫瘍形成及びがん化のリスクは低いと考えると説明している。

- 本品の網膜下投与時において、眼球外へのベクターの分布はわずかであり（4.R 項参照）、本品の一般毒性試験において腫瘍形成を示唆する所見は認められなかったこと（5.1 項及び 5.2 項参照）。
- 本品の遺伝子組み込みリスクは低いと考えられること（5.3.1 項参照）。

5.3.3 生殖発生毒性

申請者は、以下の点等から、本品網膜下投与時の生殖発生毒性リスクは低いと考えると説明している。

- 最終製剤ベクター及び一次改良型ベクターをイヌ又はサルに網膜下投与した際に、生殖組織において病理組織学的変化やベクターの分布は認められなかったこと。
- 本品の遺伝子組込みリスクは低いと考えられること（5.3.1 項参照）。

5.3.4 小児への投与時の安全性

申請者は、以下の点等から、本品を小児に投与した際の安全性に問題はないと考えると説明している。

- 最終製剤ベクターを用いた単回投与毒性試験（5.1 項参照）で 3.5 カ月齢の *RPE65*^{-/-}ブリアードイヌに最終製剤ベクターを投与した際に安全性上の懸念は示されなかったこと。なお、当該月齢はヒトでは 3～4 歳に相当する（Contemp Top Lab Anim Sci 2002; 41: 21-6）。
- 本品とは異なる AAV2/1 ベクターを用いて *RPE65*^{-/-}マウスの子宮内の胎児及び新生児の網膜下にヒト *RPE65* 遺伝子を導入した際に、眼球及び網膜の形態学的異常は認められなかったことが報告されていること（Mol Ther 2004; 9: 182-8）。

5.3.5 製造工程由来不純物の安全性評価

申請者は、本品と同程度の不純物を含有する最終製剤を用いたカニクイザルにおける単回網膜下投与毒性試験（4.2.3.1-3）の結果に基づき、本品の臨床使用において本品の製造工程由来不純物に起因する安全性上の懸念は低いと説明している。

5.3.6 副成分の安全性評価

申請者は、本品の副成分である緩衝剤（リン酸二水素ナトリウム一水和物、リン酸二水素ナトリウム二水和物）、塩化ナトリウム、ポロキサマー188、滅菌精製水、水酸化ナトリウム及び塩酸の安全性について、本品の一般毒性試験の結果や本邦の医薬品添加剤としての使用前例等から、本品の臨床使用において安全性上の懸念はないと説明している。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提示された資料及び以下の検討から、本品の非臨床安全性について特段の懸念はないと判断した。

5.R.1 毒性試験の被験物質として最終製剤ベクター及び一次改良型ベクターを利用したことの妥当性について

機構は、本品との品質特性の同等性/同質性が確認されていない最終製剤ベクター又は一次改良型ベクターを投与した単回投与毒性試験（5.1 項参照）及び最終製剤ベクターを投与した反復投与毒性試験（5.2 項参照）の結果に基づき本品の安全性を考察することの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下の理由から、これらのベクターを用いた単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験の結果は本品の安全性評価に外挿可能と考えると回答した。

- 最終製剤ベクター及び一次改良型ベクターは本品と同一の AAV2 カプシドタンパク質を有することから、カプシドタンパク質に由来する毒性は評価可能と考えること。

- 最終製剤ベクターは RPE65⁺ブリアードイヌを用いた非臨床試験において RPE65 タンパク質の発現及び視機能の改善が認められている（3.2 項参照）ことから、RPE65 タンパク質に由来する毒性も含めて評価可能と考えること。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 製品の臨床体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

101 試験、102 試験、301 試験及び A11301 試験から得られた情報により、本品の臨床体内動態が検討された。

6.1 臨床薬理試験

101 試験、102 試験、301 試験及び A11301 試験において、本品投与後の本品の gDNA 濃度推移が qPCR 法により検討された。各試験の検体、用法・用量、検体採取時期及び qPCR 法の LOQ は表 14 のとおりである。

表 14 各試験の検体、用法・用量、検体採取時期及び qPCR の LOQ

試験名	検体	用法・用量	検体採取時期	qPCR の LOQ
101	涙液、血清及び PBMC	低用量：1.5×10 ¹⁰ vg/150 µL（3 例） 中用量：4.8×10 ¹⁰ vg/150 µL（6 例 ^{*1} ） 高用量：1.5×10 ¹¹ vg/300 µL（3 例） 片眼単回/網膜下投与	Day 0、1、2、3	約 10 copies/µg DNA ^{*2} 、 LOD 以上 LOQ 未満を PNQ とした。
102	涙液、血清及び PBMC	1.5×10 ¹¹ vg/300 µL（11 例） 片眼（101 試験の対側眼）単回 ^{*3} /網膜下投与	Day 1、2、3、7	
301	涙液、血液及び血清	1.5×10 ¹¹ vg/300 µL（29 例） 両眼逐次 ^{*4} /網膜下投与	Day 0A/B、1A/B、3A/B、 14B、30B、90B、180B（涙 液のみ）、Year 1B ^{*5}	10 copies/µgDNA
A11301	涙液、血液及び血清	1.5×10 ¹¹ vg/300 µL（4 例） 両眼逐次 ^{*4} /網膜下投与	Day 0A/B、1A/B、3A/B、 14B、30B、90B、180B（涙 液のみ）、270B（涙液の み）、Year 1B ^{*5}	50 copies/µgDNA

*1：1 例は、投与時に中心窩離開が認められたため再投与し、推定網膜下総投与量は 3.2×10¹⁰ vg/100 µL

*2：101 及び 102 試験の qPCR 法は完全なバリデーションは実施されていない。

*3：1 眼目の投与から 2 眼目の投与までは 1 年以上の間隔を空けることとされた。

*4：1 眼目の投与から 2 眼目の投与までは 6～18 日の間隔を空けることとされた。

*5：A は 1 眼目投与からの日数、B は 2 眼目投与からの日数を示す。

101 試験、102 試験、301 試験及び A11301 試験における、本品投与後の涙液、血液、血清及び PBMC 中の本品の gDNA 濃度推移を以下の項で示す。なお、血液 1mL 又は涙液 1 スワブあたりに含まれる本品の DNA コピー数は、DNA 抽出前の検体量を記録しない手順であったため不明であることから、定性的な評価に留まることに留意する必要がある。

6.1.1 101 試験

低用量コホート 3 例のうち 1 例について、Day 1 時点で投与眼の涙液試料が陽性であったが、Day 2 で LOD 未満となった。それ以外の検体及び他の被験者の検体については、いずれの評価時点でも LOD 未満であった。

中用量コホート 6 例のうち 2 例について、Day 1 時点で投与眼の涙液試料が陽性となったが、Day 2 で LOD 未満となった。また、1 例について、Day 1 時点では LOD 未満であったにもかかわらず Day 2 時点から投与眼の涙液試料が陽性へと転じたが、Day 6 で再度 LOD 未満となった。それ以外の検体及び他の被験者の検体については、いずれの評価時点でも LOD 未満であった。

高用量コホート 3 例のうち 2 例について、Day 1 時点から投与眼の涙液試料が陽性となったが、それぞれ Day 3 及び Week 2 で LOD 未満となった。Week 2 で LOD 未満となった 1 例では、非投与眼、血清及び PBMC についても Day 1 時点から陽性となったが、投与眼と同様 Week 2 で LOD 未満となった。また、3 例のうち残り 1 例では、Day 3 時点で PBMC が陽性となったが、Week 2 で LOD 未満となった。それ以外の検体及び他の被験者の検体については、いずれの評価時点でも LOD 未満であった。

6.1.2 102 試験

11 例のうち 7 例について、Day 1 時点から投与眼の涙液試料が陽性となったが、うち 4 例は Day 3 までに、3 例は Week 2 で LOD 未満となった。また、11 例のうち 5 例について、Day 1 又は Day 2 時点から血清又は PBMC で陽性となったが、3 例は Day 3 までに LOD 未満、1 例は Week 1 で LOD 未満、残り 1 例は Day 3 までの血清及び PBMC において LOD 未満であったものの、Week 2 の血清から陽性へと転じ、その後 Week 4 で LOD 未満となった。それ以外の検体及び他の被験者の検体については、いずれの評価時点でも LOD 未満であった。

6.1.3 301 試験

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 LOQ 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 LOQ 未満となった。その他の被験者の涙液試料については、いずれの評価時点でも LOQ 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 LOQ 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 LOQ 未満であった。血液試料については、すべての被験者について、いずれの評価時点でも LOQ 未満であった。

6.1.4 A11301 試験

すべての被験者のすべての検体について、いずれの評価時点でも LOQ 未満であった。

6.2 本品の投与に伴う免疫応答

抗 AAV2 抗体価⁹⁾、抗 RPE65 抗体価¹⁰⁾、AAV2 カプシドタンパク質及び RPE65 タンパク質に対する T 細胞応答¹¹⁾ が、101 試験及び 102 試験においては本品投与から最大 3 年後まで、301 試験及び A11301 試験においては 2 眼目の投与 1 年後まで評価された。検討されたすべての用量及び評価時期において免

⁹⁾ 101 試験及び 102 試験では、HEK293 細胞を用いて本品の活性を阻害する血清及び血漿中の抗 AAV2 中和抗体が評価された。また、301 試験では ELISA 法により、A11301 試験では ECLIA 法により抗 AAV2 抗体が評価された。

¹⁰⁾ 101 試験及び 102 試験において、ELISA 法により評価された。

¹¹⁾ 101 試験、102 試験、301 試験及び A11301 試験において、IFN- γ ELISPOT 法により評価された。

疫反応は軽度であった。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の臨床体内動態について以下のように説明している。

涙液又は血液中へのベクターの排泄又は分布は、いずれの試験においても一過性又はほとんど認められなかった。投与眼の涙液には投与 14 日後まで本品 gDNA が一定量検出されたが、血清及び PBMC における本品の gDNA は非常に低濃度であり、尿や便等に排出される可能性も低いと考えられた。また、本品の体内動態の国内外差について、日本人患者を対象とした A11301 試験においては、すべての被験者のすべての評価時点の検体で LOQ 未満であったが、101 試験、102 試験及び 301 試験における外国人被験者の検体も低濃度であったことから、体内動態及び排出の傾向に大きな違いはないと考えられた。

本品の投与に伴う免疫反応は、検討されたすべての用量及び評価時期で軽度であった。抗 AAV2 抗体価は、一部の被験者でベースラインからわずかに一過性の上昇が認められたが、宿主免疫応答に関連する有害事象は認められなかった¹²⁾。AAV2 カプシドタンパク質及び RPE65 タンパク質のいずれに対しても、臨床的に重要な細胞傷害性 T 細胞応答を示した被験者は認められなかった。以上の免疫反応について、日本人及び外国人の間に大きな違いは認められなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 15 に示す臨床試験 4 試験の成績が提出された。

表 15 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	101	I	両アレル性 RPE65 遺伝子変異による IRD 患者	12	本品 1.5×10^{10} vg/150 μ L、 4.8×10^{10} vg/150 μ L 又は 1.5×10^{11} vg/300 μ L を片眼単回網膜下投与	安全性 有効性
	海外	102	I	101 試験に組み入れられ、1 年間の観察が完了した患者	11	本品 1.5×10^{11} vg/300 μ L 片眼（101 試験の対側眼）単回網膜下投与	安全性 有効性
	海外	301	III	両アレル性 RPE65 遺伝子変異による IRD 患者	31	本品 1.5×10^{11} vg/300 μ L 両眼逐次網膜下投与	有効性 安全性
	国内	A11301	III	両アレル性 RPE65 遺伝子変異による IRD 患者	4	本品 1.5×10^{11} vg/300 μ L 両眼逐次網膜下投与	有効性 安全性

7.1 評価資料

7.1.1 海外臨床試験

7.1.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.5.2-2：101 試験＜2007 年 9 月～2011 年 12 月＞）

8 歳以上の両アレル性 RPE65 遺伝子変異による外国人 IRD 患者（目標症例数：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））を対象に、本品の安全性及び有効性を検討することを目的とした非遮蔽非対照試験が米国及びイタリアの各 1 施設で実施された。

主な選択・除外基準は、表 16 のとおりであった。

¹²⁾ MedDRA PT version 24.0 で「抗体検査異常」、「抗体検査陽性」、「薬物特異性抗体陽性」、「DNA 抗体陽性」、「治療下の抗体増強陽性」に該当する有害事象の報告はなかった。

表 16 主な選択・除外基準

選択基準	以下の基準をすべて満たす患者。 - CLIA 認定検査機関による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。 - 網膜下投与時の年齢が 8 歳以上。 - 被験眼の視力が 20/160 以下又は視野が 20 度未満。
除外基準	- 以下 1) ～3) のいずれかに該当する、十分な生存網膜細胞が不足している患者。 - 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 乳頭面積未満 - OCT で測定された網膜厚が 100 μm 未満 - 神経網膜が欠損している網膜領域が確認される - スクリーニング前 6 カ月以内に内眼手術歴のある患者。 - 計画された外科手術を妨げる、又は治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。 - 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。

本試験は、ベースライン期（最長 4 週間）、投与期（本品投与当日）、観察期（本品投与後 1 年まで）及び長期フォローアップ期¹³⁾（本品投与後 1～5 年）で構成された。低用量コホート、中用量コホート及び高用量コホートが設定され、低用量コホートから被験者を組み入れることとされた。用量コホートの移行は、独立データ安全性モニタリング委員会による安全性及び有効性評価に基づき順次実施され、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が用いられた。

本品の用法及び用量又は使用法は、低用量コホートでは 1.5×10^{10} vg/150 μL 、中用量コホートでは 4.8×10^{10} vg/150 μL 及び高用量コホートでは 1.5×10^{11} vg/300 μL を、原則として視機能が悪い方の片眼に硝子体切除術の実施後に単回網膜下投与することとされた。また、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、経口全身用副腎皮質ステロイド（プレドニゾン）が投与された。プレドニゾンの用法及び用量は、本品の網膜下投与 3 日前から 1 mg/kg/日（最大 40 mg/日）で 10 日間投与、その後、0.5 mg/kg/日（最大 20 mg/日）で 7 日間投与とされ、本品投与 14 日後に中止することとされた。

本試験に登録された 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）全例の被験眼に本品が投与され、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。データカットオフ日時点で 12 例中 11 例が試験を完了し、102 試験に移行した。1 例は本品投与後、対側眼に緑内障が認められたため、102 試験への登録は不適格と判断され、長期フォローアップ期に移行した。

有効性について、主要評価項目及び副次評価項目は設定せず、その他の評価項目として視力¹⁴⁾、FST¹⁵⁾等を設定し、有効性を評価することとされた。

¹³⁾ 101 試験の投与 1 年後の評価を完了した被験者は、継続試験である 102 試験への移行まで又は 20 年 月 日のデータカットオフ日まで 101 試験として評価された。

¹⁴⁾ ETDRS 視力チャートを使用。ETDRS 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、Holladay スケール及び Lange スケールを用いて logMAR 値を割り当てることにより評価された。

¹⁵⁾ 被験者の異なる輝度レベルに対する知覚を測定することで網膜全体の光感度及びその閾値を評価し、視機能に関連する光感受性を主観的に測定する検査。被験者は暗室での暗順応の後、様々な輝度で繰り返される光の点滅について、見えたかどうかを回答し、識別可能な輝度の閾値が算出される。なお、101 試験及び 102 試験では相対単位 (dB) を、301 試験及び A11301 試験では絶対単位 (cd.s/m^2) を用いて評価された。

視力について、ベースラインから本品投与 1 年後に、臨床的に意味のある視力改善（ベースラインから 0.3 logMAR 以上の低下（15 文字以上、3 ライン以上の改善））が認められた被験者の割合は全体で 58.3%（7/12 例）であった。12 例（低用量コホート：████、████、████、中用量コホート：████、████、████、████、████、高用量コホート：████、████、████）の本品投与 1 年後における視力のベースラインからの変化量は表 17 のとおりであった。

表 17 本品投与 1 年後における視力（本品投与眼、Holladay スケール、単位：logMAR）のベースラインからの変化量（101 試験、有効性解析対象集団）

コホート	症例番号	ベースライン	投与 1 年後までの変化量
低用量	████	2.75	−1.32
	████	2.75	−1.24
	████	1.39	−0.35
中用量	████	1.06	−0.46
	████	1.34	0.48
	████	1.32	0.3
	████	1.03	0.01
	████	1.47	−0.22
	████	1.01	−0.5
高用量	████	3.50	−1
	████	1.86	−0.25
	████	0.96	−0.53

FST について、投与前後の評価可能なデータが得られた 8 例¹⁶⁾（中用量コホート：████、████、████、████、高用量コホート：████、████、████）を対象に、FST（白色光、単位：dB）を指標に光感受性が評価された。全例で投与後に本品投与眼の FST が減少（光感受性が改善）し、かつ対側眼に比べて本品投与眼で光感受性が大きく増加した。本品投与 1 年後に FST が評価された 7 例¹⁷⁾における本品投与眼の FST のベースラインからの変化量は表 18 のとおりであった。

表 18 本品投与 1 年後における FST（本品投与眼、白色光、単位：dB）のベースラインからの変化量（101 試験、有効性解析対象集団）

コホート	症例番号	ベースライン	投与 1 年後までの変化量
中用量	████	3.6	−8.1
	████	7.4	−18.5
	████	−0.8	−22.7
	████	5.9	−9.4
	████	5.0	−22.4
高用量	████	12.0	−8.4
	████	12.3	−33.7
	████	5.6	−*

*：本品投与 2 年後及び 3 年後における FST のベースラインからの変化量はそれぞれ −8.9、−13.9

安全性について、本品投与から 1 年後までに、有害事象は全例に認められた。いずれの有害事象も本品との因果関係は否定された。全体で 2 例以上に認められた有害事象は、表 19 のとおりであった。

¹⁶⁾ 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 例及び中用量コホートの 1 例のデータは収集できなかった。

¹⁷⁾ 高用量コホートの 1 例（████）は本品投与 1 年後の評価ができなかった。

表 19 全体で 2 例以上に認められた有害事象 (101 試験、安全性解析対象集団)

	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)	全体 (12 例)
全有害事象	3 (100)	6 (100)	3 (100)	12 (100)
結膜充血	3 (100)	4 (66.7)	1 (33.3)	8 (66.7)
発熱	2 (66.7)	4 (66.7)	1 (33.3)	7 (58.3)
白血球増加症	2 (66.7)	3 (50.0)	1 (33.3)	6 (50.0)
腹部不快感	1 (33.3)	3 (50.0)	1 (33.3)	5 (41.7)
頭痛	0	4 (66.7)	1 (33.3)	5 (41.7)
インフルエンザ	0	2 (33.3)	2 (66.7)	4 (33.3)
鼻咽頭炎	0	2 (33.3)	2 (66.7)	4 (33.3)
血中クレアチニン増加	0	3 (50.0)	1 (33.3)	4 (33.3)
低血糖症	2 (66.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	4 (33.3)
血尿	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (33.3)	4 (33.3)
咳嗽	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (33.3)	4 (33.3)
耳感染	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (33.3)	3 (25.0)
挫傷	0	2 (33.3)	1 (33.3)	3 (25.0)
高血糖	1 (33.3)	2 (33.3)	0	3 (25.0)
気管炎	2 (66.7)	0	0	2 (16.7)
角膜擦過傷	0	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (16.7)
転倒	0	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (16.7)
頸部痛	1 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (16.7)
蛋白尿	1 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (16.7)
ざ瘡	1 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (16.7)

MedDRA ver.14.0

例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、低用量コホートの 1 例（痔瘻）に認められた。本品又は投与手技との関連は否定され、後遺症なく回復した。

7.1.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-3 : 102 試験<2010 年 11 月～継続中 (20 年 月 日データカットオフ) >)

101 試験を完了した患者を対象に、本品の安全性及び有効性を検討することを目的とした非遮蔽非対照試験が米国の 1 施設で実施された。

主な選択・除外基準は、表 20 のとおりであった。

表 20 主な選択・除外基準

選択基準	以下の基準をすべて満たす患者。 101 試験で本品を片眼に投与された患者。 - 視力が光覚弁以上。 101 試験で本品を未投与の対側眼において、以下 1) ～3) のいずれかに該当する、十分な生存網膜細胞が確認された患者。 1) 後極部の網膜厚が 100 μm 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) 固視点の 50 度以内の視野が残存
除外基準	- スクリーニング前 6 カ月以内に内眼手術歴のある患者。 - 計画された外科手術を妨げる、又は治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。 - スクリーニング前 18 カ月以内に、RPE65 タンパク質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。

本試験は、ベースライン期（最長 8 週間）、投与期（本品投与当日）、観察期（主要期間：本品投与 1 年後まで、長期フォローアップ¹⁸⁾：本品投与後 14 年間）から構成された。

本品の用法及び用量又は使用方法是、 1.5×10^{11} vg/300 μ L を、101 試験における本品投与眼の対側眼に、硝子体切除術の実施後に単回網膜下投与することとされた。また、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、経口全身用副腎皮質ステロイド（プレドニゾン）が 101 試験と同一の用法及び用量で投与された。

101 試験を終了した 12 例のうち、本品投与眼に緑内障が認められたため不適格とされた 1 例を除く 11 例が本試験に移行し、本品が投与され、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。本品投与後に試験を中止した症例はなく、全例が本品投与 1 年後の評価を完了し、データカットオフ日時点で長期フォローアップを継続中であった。

有効性について、102 試験での本品投与眼の投与 1 年後における FST（白色光、単位：dB）のベースラインからの変化量は表 21 のとおりであり、11 例中 8 例で減少した¹⁹⁾。8 例中 7 例は、臨床的に意味のある閾値とされる 10 dB を超えて減少した。

表 21 本品投与 1 年後における FST（102 試験での本品投与眼、白色光、単位：dB）のベースラインからの変化量（102 試験、有効性解析対象集団）

症例番号	ベースライン	投与 1 年後までの変化量
■	9.0	-36.0
■	8.3	-45.6
■	6.6	-8.2
■	-20.1	2.9
■	6.8	1.7
■	4.3	-18.1
■	-10.4	-17.9
■	5.6	-25.2
■	-3.6	-13.7
■	8.0	-0.2
■	1.0	-38.1

102 試験での本品投与眼における MLMT²⁰⁾ スコアは、11 例中 8 例（旧手順で評価されたパート 1 の 3 例中 2 例、新手順で評価されたパート 2 の 8 例中 6 例）が評価可能とされた。8 例全例において、ベースラインと比較して本品投与 1 年後の MLMT スコアが増加した（表 22）。

¹⁸⁾ 102 試験での本品投与 1 年後～6 年後の間に長期フォローアップ試験（LTFU-01 試験）に移行し、102 試験での本品投与後 15 年間観察することとされた。

¹⁹⁾ ■ については、変化なしと判断されている。

²⁰⁾ 種々の照度レベル下での移動能力を評価する試験（7.1.1.3 項参照）。当初開発された MLMT は、101 試験において探索的に評価された後、101/102 試験の間に一部の手順（照度レベルの追加、スコアリング方法等）が変更された（20■年■月）。その後、101/102 試験の結果及び FDA との協議結果に基づき MLMT が標準化され、301 試験に使用された（7.1.1.3 項参照）。したがって、101/102 試験で得られた MLMT の結果は探索的なものであると考えられる。なお、新手順で評価された被験者では 101 試験で本品を投与した眼には眼帯を当て検査することとされた。

表 22 ベースラインから本品投与 1 年後までの MLMT スコア (102 試験での本品投与眼) の変化量
(102 試験、有効性解析対象集団)

症例番号	ベースライン	投与 1 年後までの変化量
■ *1	0	+6
■	3	+3
■	2	+1
■ *2	—	—
■ *3	—	—
■	3	+2
■	4	+2
■	3	+3
■ *1	0	+3
■ *1*4	—	—
■	5	+1

*1 : ベースライン時点では旧手順で評価され、投与 1 年後の時点では新手順で評価された。

*2 : ベースライン時点で MLMT のコースを最小の 1 Lux の照度レベルで問題なく通過できたことから、本品投与による MLMT の改善を評価不能と判断された。

*3 : 被験者の動作が非典型的で、*RDH-12* 遺伝子異常及び/又は 101 試験のベースライン時点で合併していた視神経乳頭の沈着物の影響と考えられ、評価不能と判断された。

*4 : ベースライン時点で MLMT のコースを最大の照度レベル (旧手順に基づく) で通過できなかったため、評価不能と判断された。

102 試験での安全性について、本品投与から 1 年後までに、有害事象は全例に認められた。いずれの有害事象も本品との因果関係は否定された。全体で 2 例以上に認められた有害事象は、表 23 のとおりであった。

表 23 全体で 2 例以上に認められた有害事象（102 試験、安全性解析対象集団）

	全体 (11 例)
全有害事象	11 (100)
発熱	4 (36.4)
インフルエンザ	4 (36.4)
血中クレアチニン増加	4 (36.4)
頭痛	4 (36.4)
血尿	4 (36.4)
蛋白尿	4 (36.4)
白内障	3 (27.3)
角膜縁凹窩	3 (27.3)
腹部不快感	3 (27.3)
悪心	3 (27.3)
嘔吐	3 (27.3)
口腔咽頭痛	3 (27.3)
腹痛	2 (18.2)
下痢	2 (18.2)
胃食道逆流性疾患	2 (18.2)
季節性アレルギー	2 (18.2)
鼻咽頭炎	2 (18.2)
副鼻腔炎	2 (18.2)
挫傷	2 (18.2)
擦過傷	2 (18.2)
眼圧上昇	2 (18.2)
高血糖	2 (18.2)
低血糖症	2 (18.2)
咳嗽	2 (18.2)
MedDRA ver.14.0 例数 (%)	

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例（眼圧上昇）で認められた。当該被験者は、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に入院を要し、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（線維柱帯切除術）により消失した。眼圧上昇は本品投与 11 日後に発現した眼の炎症に対するステロイドデポのテノン嚢下注射に起因するとされ、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。

101 試験での本品投与から 20 年 月 日データカットオフまでの期間の 101 試験及び 102 試験（101/102 試験）において、有害事象は全例に認められた。いずれの有害事象も本品との因果関係は否定された。30%以上に認められた有害事象は、表 24 のとおりであった。

表 24 30%以上に認められた有害事象
(101/102 試験、安全性解析対象集団、長期フォローアップ (20 年 月 日データカットオフ*))

全体 (12 例)	
全有害事象	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)
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)

MedDRA ver.23.0

例数 (%)

*: 101 試験での本品の初回投与から、20 年 月 日データカットオフまでの期間に発現した事象。全例が本品の初回投与後 6 年を経過していた。4 例は初回投与後 10 年を経過していた。

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 91.7% (11/12 例) であった。2 例以上に発現した事象は結膜充血 8 例、白内障 4 例、角膜縁凹窩 3 例、眼圧上昇 2 例であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 5 例 (眼圧上昇²¹⁾、下肢骨折、停留精巣、錯感覚/大腸腺腫、痔瘻) に認められた。いずれの事象も本品又は投与手技との関連なしと判断され、回復した。

7.1.1.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 301 試験<2012 年 11 月～実施中 (20 年 月 日データカットオフ) >)

3 歳以上の両アレル性 RPE65 遺伝子変異による外国人 IRD 患者 (目標症例数 : 27 例²²⁾ (本品群 18 例、対照群 9 例)) を対象に、本品を投与した際の有効性及び安全性を無治療の対照群と比較することを目的とした非遮蔽無作為化比較試験が米国の 2 施設で実施された。

主な選択・除外基準は、表 25 のとおりであった。

²¹⁾ 102 試験での本品投与から 1 年後までに報告された事象。

²²⁾ 主要評価項目である、ベースラインから本品の 2 眼目投与 1 年後まで (対照群ではベースラインから 1 年後まで) の両眼 MLMT スコアの変化について、1 段階以上改善する被験者の割合が本品群では 80%、対照群では 20%と仮定した場合、有意水準両側 5%の下、Wilcoxon 順位和検定を行った場合の検出力はシミュレーションにより 94%と算出された。

表 25 主な選択・除外基準

選択基準	以下の基準をすべて満たす患者 - CLIA 認定検査機関による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。 3 歳以上。 - 視力（両眼）が 20/60 未満、若しくは、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。 - 以下のいずれかの条件を満たす、十分な生存網膜細胞を有する。 - OCT で測定された後極部の網膜厚が 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 - 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 - MLMT を評価可能な患者（評価可能な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 の照度の MLMT を 1 度も問題なく通過できなかった患者
除外基準	- 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。 - スクリーニング来院前 18 カ月以内に、<i>RPE65</i> タンパク質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。 - スクリーニング来院前 6 カ月以内に内眼手術歴のある患者。 - 計画された外科手術を妨げる、又は治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。

*：ペナルティ/障害物の数

本試験では、スクリーニング検査で適格性が確認された被験者を対象に、年齢（10 歳以上、10 歳未満）、スクリーニング時に MLMT²³⁾ のコースを問題なく通過できる最も低い照度レベル（125 Lux 以上、125 Lux 未満）を層別因子として本品群又は対照群に 2：1 の比で無作為化することとされた。なお、無治療対照群に割り付けられた被験者は、1 年間の観察期間の後、クロスオーバーにより本品を投与する対照/本品群に移行することとされた。

また、本試験は、スクリーニング期（ベースライン前 90 日間）、ベースライン期（本品の 1 眼目投与前 90 日間）、投与期（本品群：ベースライン期に続く、1 眼目投与から 2 眼目投与までの 6～18 日間、対照群：ベースライン～12 カ月間の観察期終了後、1 眼目投与から 2 眼目投与までの 6～18 日間）、観察期（本品群：本品の 2 眼目投与～12 カ月間、対照群：ベースライン～12 カ月間並びに本品の 2 眼目クロスオーバー投与後 12 カ月間）から構成された。本品の 2 眼目投与から 1 年後には、同意取得後に長期フォローアップ（LTFU-01 試験）に移行し、本品投与後 15 年間観察することとされた。

本品群の用法及び用量又は使用方法は、本品 1.5×10^{11} vg/300 μL を、各眼に 12 ± 6 日間の間隔²⁴⁾ で硝子体切除術の実施後に逐次網膜下投与することとされた。対照群は、ベースラインから 1 年間の観察期終了後に、本品 1.5×10^{11} vg/300 μL を、各眼に 12 ± 6 日間の間隔で硝子体切除術の実施後に逐次網膜下投与することとされた。また、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、経口全身用副腎皮質ステロイド（プレドニゾン）が投与された。プレドニゾンの用法及び用量は、以下のとおりであった。

²³⁾ 光感度の低下や夜盲症を有する両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者の機能的視力を定量的に測定する評価方法。当該疾患の評価を目的に開発された。被験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する。

²⁴⁾ 2 眼目の網膜下投与前に、1 眼目の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、また投与間隔を広げた場合に起こり得る AAV に対する免疫反応の増強に関連する有害な免疫応答のリスクを最小限に抑えるために設定された。

- ・1眼目の網膜下投与3日前から1 mg/kg/日（最大40 mg/日）で7日間投与。
- ・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
プレドニゾンを0.5 mg/kg/日（最大20 mg/日）に減量し、最長5日間投与した後、2眼目の網膜下投与3日前から1 mg/kg/日（最大40 mg/日）に増量して7日間投与。その後、0.5 mg/kg/日（最大20 mg/日）に減量し、5日間投与。
- ・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
プレドニゾンを0.5 mg/kg/日（最大20 mg/日）に減量し、5日間投与した後、2眼目の網膜下投与3日前まで0.5 mg/kg/隔日（最大20 mg/日）で投与。その後、網膜下投与3日前から1 mg/kg/日（最大40 mg/日）に増量して7日間投与。その後、0.5 mg/kg/日（最大20 mg/日）に減量し、5日間投与。

本試験に登録され無作為化された31例（本品群21例、対照群10例）の全例がITT集団とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。割付群を知る前に試験を中止した2例（本品群1例：治験担当医師判断（本品未投与）、対照群1例：同意撤回）を除く29例（本品群20例、対照群9例）が安全性解析対象集団とされた。本品投与後に試験を中止した被験者はなく、全例が各眼の本品投与1年後の評価を完了し、データカットオフ日時点で長期フォローアップを継続中であった。また、本品の網膜下投与後の有効性について、本品群及び対照/本品群を併せた解析では、被験者、両親、治験担当医師、モニターのいずれかが割付群を知る前に脱落又は中止した被験者を除く29例（本品群20例、対照/本品群9例）がmITT集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、被験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（表26）を評価する方法として開発された両眼MLMTスコアと設定された。

MLMTの概要は以下のとおりである。

被験者は40分間の暗順応の後、コース上やコース脇に設置された障害物や段差を避けながらコースを移動する。検査は表26に示す最も暗い照度から段階的に明るい照度に移行し、片眼（左右いずれかの眼に眼帯を当てる）、対側眼、両眼（眼帯を使用しない）の順に行う。使用するコースは被験者ごとにランダムに決定され、検査ごとにコース構成が変更される。

MLMTスコアの判定は、コースを問題なく通過できる最も低い照度レベルとされた。

表26 MLMTにおける照度レベル及び輝度、並びに対応するMLMTスコアが示す環境例

照度レベル	輝度 (cd/m ²)	薄明視	MLMT スコア	環境例
1 Lux	0.32	薄明視	6	新月の夏の夜、常夜灯がついた室内
4 Lux	1.3	薄明視	5	半月が見える雲のない夏の夜、夜間の屋外駐車場
10 Lux	3.2	薄明視	4	市街地の日没から60分後、夜間のバス停留所
50 Lux	15.9	明所視	3	夜間の屋外の駅、照明が点灯したオフィスビルの階段
125 Lux	39.8	明所視	2	晴天の日の日の出の30分前、夜間のショッピングモール、夜間の電車又はバスの内部
250 Lux	79.6	明所視	1	エレベーター内、図書館、オフィスの廊下
400 Lux	127.3	明所視	0	オフィス内、フードコート内
>400 Lux*	>127.3	明所視	-1	-

*：400 Lux でも MLMT コースを問題なく通過することができない場合

有効性について、主要評価項目とされた、ベースラインから本品の2眼目投与1年後までの両眼 MLMT スコアの平均変化量の結果は表 27 のとおりであった。

表 27 ベースラインから本品の2眼目投与1年後まで*1の両眼 MLMT スコアの平均変化量 (301 試験、ITT 集団)

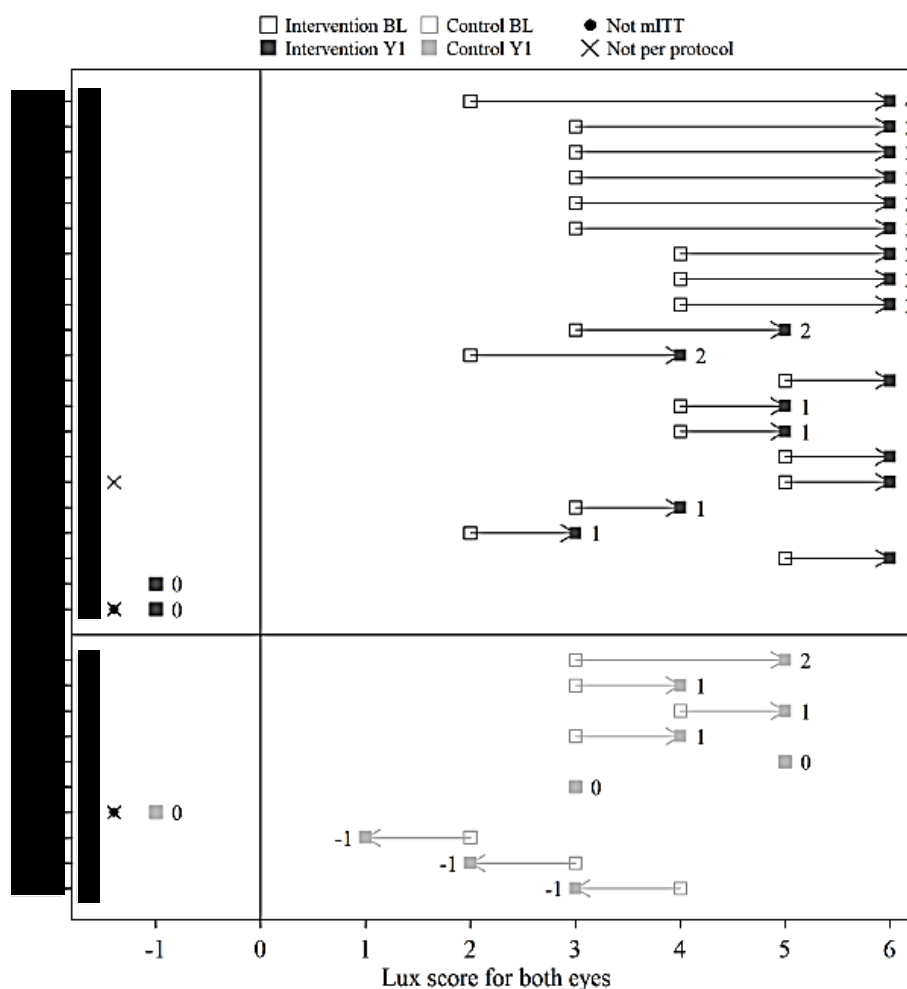
		本品群 (21 例)	対照群 (10 例)
ベースライン	平均値±標準偏差	3.1±1.7	2.9±1.6
	範囲 (最小, 最大)	(-1, 5)	(-1, 5)
投与1年後の ベースラインからの変化量	平均値±標準偏差	1.8±1.1	0.2±1.0
	範囲 (最小, 最大)	(0, 4)	(-1, 2)
群間差 [95%CI] 両側 p 値*2		1.6 [0.72, 2.41] 0.001	—

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

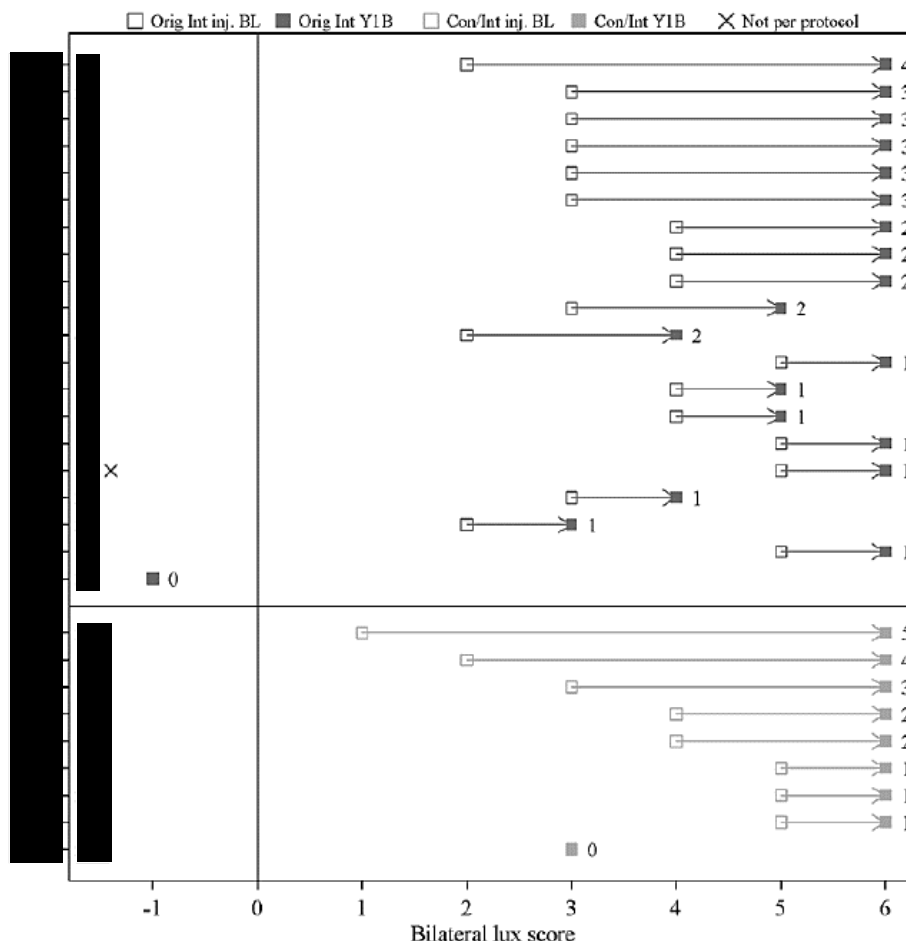
本品群及び対照群の各被験者におけるベースラインから本品の2眼目投与1年後（対照群はベースラインから1年後）までの両眼 MLMT スコアの変化量は、図1のとおりであった。



Intervention：本品群、Control：対照群、BL：ベースライン、Y1：本品の2眼目投与1年後

図1 ベースラインから本品の2眼目投与1年後までの本品群及び対照群の被験者ごとの両眼 MLMT スコアの変化量 (対照群はベースラインから1年後まで) (301 試験、ITT 集団)

本品群及び対照/本品群の各被験者における両眼 MLMT スコアのベースライン（対照/本品群では投与前ベースライン²⁵⁾ 時）から本品の 2 眼目投与 1 年後までの変化量は図 2 のとおりであった。なお、対照/本品群の両眼 MLMT スコアの投与前ベースラインから本品の 2 眼目投与 1 年後までの変化量（平均値±標準偏差）は 2.1 ± 1.6 であり、本品群と同程度の改善が認められた。



Orig Int：本品群、Con/Int：対照/本品群、inj. BL：投与前ベースライン、Y1B：本品の 2 眼目投与 1 年後
 図 2 ベースラインから本品の 2 眼目投与 1 年後までの本品群及び対照/本品群の被験者ごとの
 両眼 MLMT スコアの変化量 (301 試験、mITT 集団)

本品の 2 眼目投与 1 年後までの FST（両眼平均、白色光、単位： $\log_{10}$ (cd.s/m²)）のベースラインからの平均変化量は、表 28 のとおりであった。

²⁵⁾ 「投与前ベースライン」として、対照/本品群では 1 眼目投与日の投与前測定値を用いた。1 眼目投与日の許容期間内に複数の測定値がある場合は、許容期間内最後の測定値を投与前ベースラインとした。1 眼目投与日の投与前測定値がない場合は、対照群として得たベースラインから 1 年後の測定値を投与前ベースラインとした。

表 28 ベースラインから本品の 2 眼目投与 1 年後までの
FST（両眼平均、白色光、単位：log10（cd.s/m²））の平均変化量（301 試験、ITT 集団）

	本品群（21 例）	対照群（10 例）
ベースライン*1	-1.30±0.43（20 例*2）	-1.65±0.35（9 例*5）
投与 1 年後*1	-3.37±1.48（20 例*3）	-1.61±0.45（9 例*5）
変化量*1	-2.10±1.58（19 例*4）	0.04±0.28（9 例*5）
変化量の中央値（範囲）	-1.71（-5.61, 0.30）	-0.03（-0.22, 0.69）

*1：平均値±標準偏差

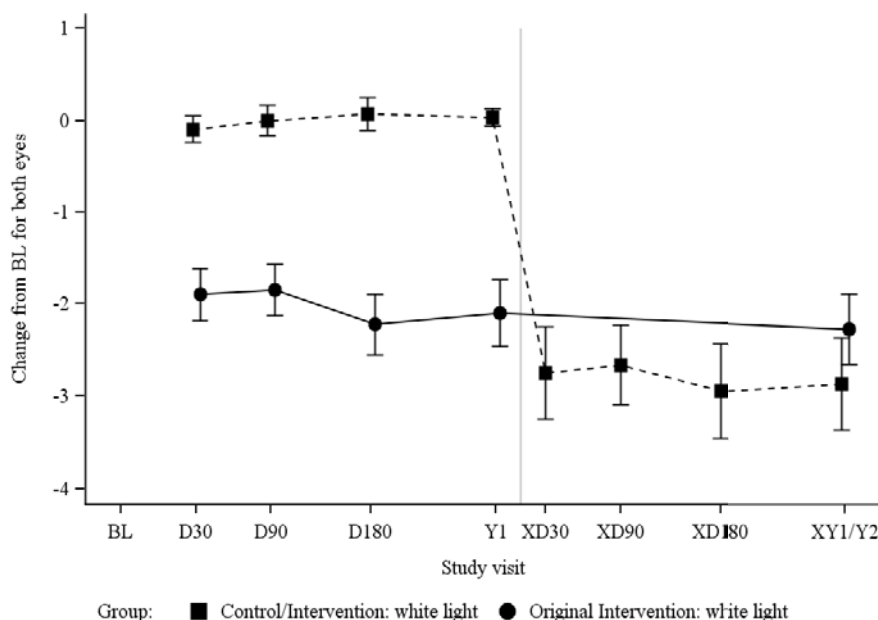
*2：1 例（ ）の測定値の信頼性が低いと欠測とされた。

*3：網膜下投与前に中止した 1 例（ ）が欠測

*4：2 例（ ）で変化量の評価が不可

*5：割付群を知る前に試験を中止した 1 例（ ）が欠測

FST（両眼平均、白色光、単位：log10（cd.s/m²））のベースライン（対照/本品群では投与前ベースライン時）から本品の 2 眼目投与 1 年後までの平均変化量の推移は図 3 のとおりであった。なお、対照/本品群の FST の投与前ベースラインから本品の 2 眼目投与 1 年後までの変化量（平均値±標準偏差）は -2.86±1.49 であり、本品群と同程度の改善が認められた。



Original Intervention：本品群、Control/Intervention：対照/本品群、BL：ベースライン、

D30、D90、D180、Y1、Y2：本品群の本品の 2 眼目投与後 30 日、90 日、180 日、1 年、2 年

XD30、XD90、XD180、XY1：対照/本品群の本品の 2 眼目投与後 30 日、90 日、180 日、1 年

図 3 ベースラインから本品の 2 眼目投与 1 年後までの本品群及び対照/本品群の
FST（両眼平均、白色光、単位：log10（cd.s/m²））の変化量の推移（平均値±標準誤差）（301 試験、mITT 集団）

安全性について、本品初回投与から 2 眼目投与 1 年後まで（対照群はベースラインから 1 年後まで）に、有害事象は全例に認められた。いずれの有害事象も本品との因果関係は否定された。本品群で 2 例以上に認められた有害事象は、表 29 のとおりであった。

表 29 本品群への初回投与から 2 眼目投与 1 年後までに 2 例以上に認められた有害事象
(301 試験、安全性解析対象集団)

	本品群 (20 例)	対照群 (9 例)
全有害事象	20 (100)	9 (100)
白血球増加症	9 (45.0)	0
嘔吐	8 (40.0)	2 (22.2)
発熱	7 (35.0)	1 (11.1)
鼻咽頭炎	7 (35.0)	2 (22.2)
頭痛	7 (35.0)	2 (22.2)
悪心	6 (30.0)	1 (11.1)
咳嗽	6 (30.0)	1 (11.1)
口腔咽頭痛	6 (30.0)	4 (44.4)
眼圧上昇	4 (20.0)	0
白内障	3 (15.0)	0
血尿	3 (15.0)	1 (11.1)
眼の炎症	2 (10.0)	0
網膜裂孔	2 (10.0)	0
上腹部痛	2 (10.0)	0
下痢	2 (10.0)	1 (11.1)
医薬品副作用	2 (10.0)	0
上気道感染	2 (10.0)	3 (33.3)
動物咬傷	2 (10.0)	0
鼻出血	2 (10.0)	0
鼻閉	2 (10.0)	0

MedDRA ver.14.0
例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本品の初回投与から 2 眼目投与 1 年後までに、本品群の 2 例（痙攣/医薬品副作用、医薬品副作用）に認められた。いずれの事象も本品又は投与手技との因果関係は否定され、痙攣は後遺症を伴って回復し、医薬品副作用はいずれも後遺症なく回復した。

本品投与後に全体で 3 例以上に認められた有害事象について、本品初回投与から 20 年 月 日データカットオフまでの発現状況は表 30 のとおりであった。本品と関連ありと判断された有害事象は、対照/本品群に発現した網膜沈着物（3 例）のみであった。

表 30 全体で 3 例以上に認められた有害事象
(301 試験、安全性解析対象集団、長期フォローアップ (20 年 月 日データカットオフ*))

	本品群 (20 例)	対照/本品群 (9 例)	全体 (29 例)
全有害事象	20 (100)	9 (100)	29 (100)
頭痛	7 (35.0)	6 (66.7)	13 (44.8)
白血球増加症	9 (45.0)	2 (22.2)	11 (37.9)
悪心	6 (30.0)	4 (44.4)	10 (34.5)
嘔吐	8 (40.0)	2 (22.2)	10 (34.5)
発熱	8 (40.0)	2 (22.2)	10 (34.5)
白内障	6 (30.0)	2 (22.2)	8 (27.6)
上咽頭炎	7 (35.0)	1 (11.1)	8 (27.6)
咳嗽	6 (30.0)	2 (22.2)	8 (27.6)
口腔咽頭痛	6 (30.0)	1 (11.1)	7 (24.1)
眼圧上昇	4 (20.0)	1 (11.1)	5 (17.2)
鼻閉	2 (10.0)	2 (22.2)	4 (13.8)
網膜沈着物	0	3 (33.3)	3 (10.3)
網膜裂孔	2 (10.0)	1 (11.1)	3 (10.3)
下痢	3 (15.0)	0	3 (10.3)
血尿	3 (15.0)	0	3 (10.3)

MedDRA ver.23.0

例数 (%)

*: 本品群では全例が本品の 2 眼目投与後 4 年を経過していた。8 例は 2 眼目投与後 8 年を経過していた。
また、対照/本品群では全例が本品の 2 眼目投与後 2 年を経過していた。2 例は 2 眼目投与後 7 年を経過していた。

本品の初回投与以降、20 年 月 日データカットオフまでに、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本品群で 6 例、対照/本品群で 2 例に認められた。事象の内訳は、本品群で痙攣発作/医薬品副作用/Self harm²⁶⁾、医薬品副作用、無胎芽妊娠、異所性妊娠、月経過多/肺炎/COVID-19 肺炎、網膜剥離²⁷⁾、対照/本品群で急性骨髄性白血病、網膜小窩障害²⁸⁾であった。本品群の網膜剥離、対照/本品群の網膜小窩障害は、投与手技との関連ありと判断された。

7.1.2 国内臨床試験

7.1.2.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : A11301 試験<2020 年 11 月～継続中 (20 年 月 日データカットオフ) >)

4 歳以上の両アレル性 RPE65 遺伝子変異による日本人 IRD 患者 (目標症例数 : 少なくとも 1 例、最大 4 例) を対象に、本品を投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした非遮蔽非対照試験が国内 1 施設で実施された。

²⁶⁾ 基本語が付与されなかったため、医師の報告事象名で記載された。1 歳 (登録時) 性。本品投与から約 8 年後に故意の自傷行為 (報告名 : Self harm) により入院した。入院 10 日後に退院し、転帰は回復であった。治験責任医師及び治験依頼者により本品又は投与手技との関連なしと判断された。

²⁷⁾ 歳 (登録時) 性。本品投与 4 年後の来院時に、約 7 カ月前から右眼の視力低下が起こっていると訴えがあり、検査の結果、前年度の検査では認められなかった右眼の網膜剥離が認められ、網膜剥離 (発現日不明) と診断され、重症度は中等度、投与手技に関連ありと判断された。手術による治療が行われ、右眼視力はわずかに改善しており、転帰は後遺症を伴う消失であった。

²⁸⁾ 1 歳 (登録時) 性。本品投与 90 日後に、本品投与手術以降に両眼の視力低下及び霧視が持続していると訴えがあった。中心窩菲薄化が本品投与 30 日後及び 90 日後の両眼で確認された。FST の改善が認められたが、視力はベースラインから本品投与 30 日後以降に低下し、本品投与 1 年後の来院時にも改善はみられず、特に右眼の症状が持続した。当該経過から、治験担当医師により右眼の網膜小窩障害 (本品の初回投与 34 日後、右眼投与 27 日後に発現) と診断され、重症度は中等度で、投与手技との関連ありとされた。本品投与 1 年後の来院時に視力低下の進行はなく安定しており、後遺症を伴う消失と判断された。

主な選択・除外基準は、表 31 のとおりであった。

表 31 主な選択・除外基準

選択基準	以下の基準をすべて満たす患者 • 両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異による IRD を有する。 • 4 歳以上。 • 視力（両眼）が 20/60 未満、若しくは、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。 • 以下のいずれかの条件を満たす、十分な生存網膜細胞を有する。 1) OCT で測定された後極部の網膜厚が 100 μm 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
除外基準	• 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。 • スクリーニング来院前 6 カ月以内に、<i>RPE65</i> タンパク質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 3300 IU を超える）やイソトレチノイン等〕を使用した患者。 • スクリーニング来院前 6 カ月以内に内眼手術歴のある患者。 • 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。 • スクリーニング来院前 1 カ月以内にヘレニエンを使用した患者。 • 計画された外科手術を妨げる、又は治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。

本試験は、スクリーニング期（ベースライン前 90 日間）、ベースライン期（本品の 1 眼目投与前 90 日間）、投与期（ベースライン期に続く、1 眼目投与から 2 眼目投与までの 6～18 日間）、長期フォローアップ期間（本品の 2 眼目投与～5 年間）から構成された。本品の 2 眼目の投与から 5 年間、有効性及び安全性の評価を行うこととされた。

本品の用法及び用量又は使用方法は、本品 1.5×10^{11} vg/300 μL を、各眼に 12 ± 6 日間の間隔で硝子体切除術の実施後に逐次網膜下投与²⁹⁾することとされた。また、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、経口全身用副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン）が投与された³⁰⁾。

本試験に登録された 4 例全例に本品が投与された。4 例全例が FAS とされ、安全性解析対象集団及び主たる有効性解析対象集団とされた。本品投与後に中止した症例はなく、全例が各眼の本品投与 1 年後の評価を完了し、データカットオフ日時点で長期フォローアップを継続中であった。

各被験者の背景は表 32 のとおりであった。

²⁹⁾ 術中の眼球運動及び術後不快感を最小限に抑えるために、全身麻酔及び球後麻酔下で投与された。本品の網膜下投与後に、網膜下注射部位（網膜切開口）から逆流した可能性のある本品を除去するため、またタンポナードを行うため、液空気置換が実施された。

³⁰⁾ プレドニゾロンの用法及び用量は 301 試験でのプレドニゾロンの用法及び用量と同一であった。

表 32 各被験者の背景 (A11301 試験)

症例番号	年齢	性別	臨床診断	登録時の眼合併症	
■	4 歳	■ 性	RP	両眼	白内障
■	1 歳	■ 性	LCA 2 型	両眼	眼振
■	1 歳	■ 性	LCA 2 型	両眼	眼振
■	4 歳	■ 性	RP	両眼	白内障、ドライアイ

有効性の主要評価項目とされた、FAS における FST (両眼平均、白色光、単位 : $\log_{10} (\text{cd.s/m}^2)$) のベースラインから本品の 2 眼目投与 1 年後までの平均変化量 (範囲) は、 $-1.831 (-3.54 \sim -0.56)$ であった (表 33)。

表 33 ベースラインから本品の 2 眼目投与 1 年後までの
FST (両眼平均、白色光、単位 : $\log_{10} (\text{cd.s/m}^2)$) の変化量 (A11301 試験、FAS)

症例番号	ベースライン	投与 1 年後までの変化量
■	-3.85	-0.61
■	-1.26	-3.54
■	-1.58	-2.62
■	-3.71	-0.56
平均値±標準偏差	-2.599 ± 1.3681	-1.831 ± 1.4910
中央値 (範囲)	$-2.642 (-3.85, -1.26)$	$-1.613 (-3.54, -0.56)$

各被験者の白色光を視標とした FST (両眼平均) の推移は図 4 のとおりであった。

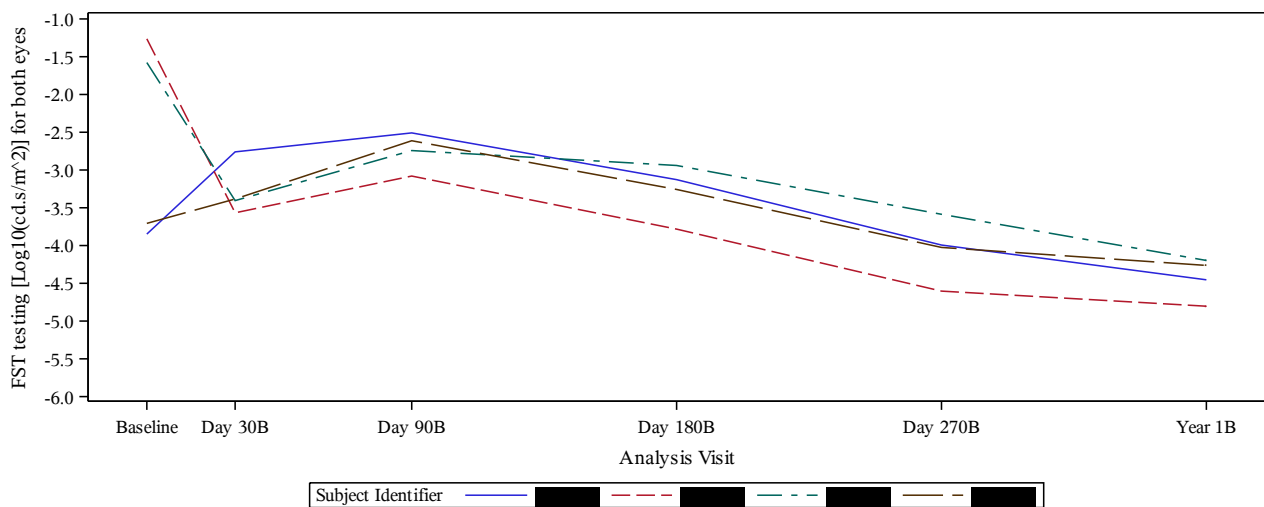


図 4 ベースラインから本品の 2 眼目投与 1 年後までの被験者ごとの
FST (両眼平均、白色光、単位 : $\log_{10} (\text{cd.s/m}^2)$) の推移 (A11301 試験、FAS)

有効性の副次評価項目とされた、視力、動的視野及び静的視野の結果は、それぞれ表 34、表 35 及び表 36 のとおりであった。

表 34 ベースラインから 2 眼目投与 1 年後までの視力（両眼平均、Lange スケール、単位：logMAR）の変化量
(A11301 試験、FAS)

症例番号	ベースライン	投与 1 年後までの変化量
	2.15	-0.15
	1.11	-0.03
	1.41	-0.12
	1.80	0.17
平均値±標準偏差	1.616±0.4553	-0.033±0.1428
中央値（範囲）	1.604（1.11, 2.15）	-0.075（-0.15, 0.17）

表 35 ベースラインから 2 眼目投与 1 年後までの動的視野（両眼平均、Goldmann 視野計、24 経線の合計度数）の変化量
(A11301 試験、FAS)

症例番号	視標：Ⅲ4e		視標：V4e	
	ベースライン	投与 1 年後までの変化量	ベースライン	投与 1 年後までの変化量
	0	3	38	127
	119	705	1318	46
	586	1014	1112	647
	53	-11	213	-18
平均値±標準偏差	189.5±268.78	427.8±514.29	670.0±638.91	200.5±303.52
中央値（範囲）	86.0（0, 586）	354.0（-11, 1014）	662.3（38, 1318）	86.5（-18, 647）

表 36 ベースラインから 2 眼目投与 1 年後までの静的視野（両眼平均、Humphrey 自動視野計、単位：dB）の変化量
(A11301 試験、FAS)

症例番号	中心窩感度		黄斑閾値	
	ベースライン	投与 1 年後までの変化量	ベースライン	投与 1 年後までの変化量
	0	0.59	2.56	-2.56
	13.37	9.63	16.50	2.87
	15.15	6.00	16.50	3.50
	3.00	-1.29	2.16	-0.66
平均値±標準偏差	7.880±7.5034	3.734±4.9991	9.428±8.1683	0.790±2.8837
中央値（範囲）	8.185（0, 15.15）	3.295（-1.29, 9.63）	9.528（2.16, 16.50）	1.108（-2.56, 3.50）

本品の初回投与から 2 眼目投与 1 年後までに、有害事象は 4 例全例に認められた。認められた事象³¹⁾は、白血球数増加 4 例、眼痛、便秘各 2 例、ドライアイ、腹痛、嘔吐、発熱、足関節部骨折、眼圧上昇、筋肉痛、卵巣嚢胞捻転、ざ瘡及び皮膚乾燥各 1 例であった。いずれの有害事象も本品との因果関係は否定された。

周術期副腎皮質ステロイドとの関連ありと判断された有害事象は 4 例全例に認められ、内訳は白血球数増加 4 例、便秘 2 例であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例（卵巣嚢胞捻転）に認められた。当該事象は本品、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、転帰は回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 海外臨床試験成績の利用及び審査方針について

本申請において、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による外国人 IRD 患者に対する本品の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第 I 相試験（101 試験及び 102 試験）及び海外第Ⅲ相試験（301 試

³¹⁾ MedDRA ver. 25.0

験)が評価資料として提出された一方、日本人患者を対象とした臨床試験成績は国内第Ⅲ相試験(A11301試験)の4例の成績のみである。

主として海外臨床試験成績に基づき日本人における本品の有効性及び安全性の評価を行うことの適切性について、申請者は以下のように説明している。

A11301試験は、本品の治療対象となる日本人患者が非常に少ないことから、実施可能性を考慮して少数例の非遮蔽非対照試験とした。本品の有効性及び安全性を検討することを目的として海外で実施された101試験、102試験及び301試験の成績と合わせて、日本人における本品の有効性及び安全性を評価することとした。

なお、以下に示すとおり、本品の有効性及び安全性に影響を及ぼすような内因性及び外因性民族的要因はないと考えられ、海外臨床試験成績を利用して日本人患者における本品の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

① 内因性民族的要因について

- 眼球の大きさ及び本品の網膜下投与に直接関連する後眼部の構造、特に網膜厚に日本人と外国人で大きな差異はない(Transl Vis Sci Technol 2020; 9: 2、Invest Ophthalmol Vis Sci 2010; 51: 2644-7、Invest Ophthalmol Vis Sci 2010; 51: 465-73等)。
- 視覚サイクルにおけるレチノイドの生化学反応は、脊椎動物に共通している(Chem Rev 2014; 114: 194-232)。

② 診断及び治療方針(外因性民族的要因)について

- 両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD の診断方法に国内外で違いはない(Int J Mol Sci 2021; 22:7207、Ophthalmic Genetics 2016; 37: 161-9、日眼会誌 2020; 124: 247-84)。
- 海外において、本品以外に両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD に対する確立した治療法はない。
- 本品の網膜下投与前に行う硝子体手術で使用する手術機器、手術器具及び手術手技に関して国内外で大きな違いはなく、硝子体手術の安全性に国内外で違いはない(American Academy of Ophthalmology (<https://www.aao.org/focalpointsnippetdetail.aspx?id=af56d760-dd05-4399-ad95-b26636f5fc0c> (最終確認日: 2022年5月17日))、Retina 2017; 37: 2130-7)。
- 網膜下投与は、国内においても一般的に問題なく実施可能である(Retina 2016; 36: 1035-8、PLoS One 2017; 12: e0177241)。

③ 本品の特性を踏まえた民族的要因による影響の受けにくさについて

- 本品は疾患の原因となる *RPE65* 遺伝子の変異の違いにかかわらず、*RPE65* タンパク質を補充することで効力を発揮すること。
- 本品は後眼部の治療標的部位に局所的に直接注入する遺伝子組換え AAV であり、その曝露量は代謝酵素やトランスポーターに影響されない。

機構は、上記の申請者の説明を了承した。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者に対して、本品の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 301 試験を非遮蔽試験として実施した理由について

申請者は、以下の理由等から、301 試験を非遮蔽試験として実施したことは適切と説明している。

- 対照群に偽網膜下投与群 (Sham 群) を設定した場合、偽網膜下手術に関連する感染症等の手術合併症のリスクが懸念され、また小児も対象に含まれることから、Sham 群の設定は倫理的に困難であること。
- 主要評価項目である MLMT は、遮蔽化された独立した評価者によって判定されることから、客観的な有効性評価が可能であること。

機構は、上記の申請者の説明は理解可能であり、301 試験を非遮蔽試験として実施したことは受入れ可能と判断した。

7.R.2.2 有効性の主要評価項目の適切性について

申請者は、301 試験の主要評価項目として両眼 MLMT スコアを、A11301 試験の主要評価項目として FST (両眼平均、視標：白色光) を設定した理由について、それぞれ以下のように説明している。

301 試験

最新の FDA のガイダンス「Human Gene Therapy for Retinal Disorders, 2020」において、網膜障害に対する細胞治療及び遺伝子治療の臨床試験では、視機能³²⁾ 及び機能的視力³³⁾ を測定することが推奨されている。そこで、FDA との協議結果に基づき、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者の機能的視力を定量的に測定することが可能な評価方法として MLMT を開発した。MLMT では、被験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する。MLMT の評価のうち、両眼での評価が患者の実臨床を最も反映すると考え、両眼 MLMT スコアを主要評価項目とした。

MLMT のバリデーションを目的に実施された非介入の観察研究 (MTVS 試験) (Clin Exp Ophthalmol 2018; 46: 247-59) において、両眼 MLMT スコアのベースラインから 1 年後までの変化量は、視覚健常者 26 例では全例が 0 (変化なし) であり、視覚障害者 (両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者 1 例を含む) の 28 例中 20 例 (71%) で 0 (変化なし)、残り 8 例 (29%) で -1 ~ -2 (増悪) であった。増悪が認められた 8 例の被験者はすべて LCA 又は RP の診断を受けており、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD と診断された被験者 1 例の変化量は -1 (増悪) であった。以上の結果及び両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD が進行性の網膜変性疾患であることを考慮すると、疾患の自然経過により MLMT スコアは改善しないことが示された。

³²⁾ 眼及び視覚システムがどの程度機能するか

³³⁾ 視覚に関連する日常生活動作をどの程度こなすことができるか

A11301 試験

A11301 試験においても 301 試験と同じ MLMT を主要評価項目にすることを検討したが、MLMT の■は■が■しており、301 試験と同一の MLMT を設置可能な施設は 301 試験に参加した 2 施設に限られ、また他の施設への移設も困難であることから、日本での実施は困難と判断した。そこで、機能的視力は評価できないものの、301 試験で副次評価項目として設定されており、MLMT との相関関係が示唆されていることから、機能的視力に関連する光感受性を定量的に測定することが可能な評価方法として、FST（両眼平均、白色光）を主要評価項目とした。

FST では網膜全体の光感度を評価可能であり、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者が高頻度に合併する眼振の影響を受けないこと、並びに視覚障害の有無や重症度にかかわらず評価可能であることから、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者の主要症状である夜盲を評価するのに適した評価指標である。また、白色光はその他の色の光と比べて、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者で主に障害される杆体機能の測定に最適である（Exp Eye Res 2005; 80: 259-72）。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

301 試験の主要評価項目を両眼 MLMT スコアとしたことに関する申請者の説明は受入れ可能である。また、A11301 試験においても MLMT を主要評価項目として設定することが望ましかったと考えるが、本邦での MLMT の実施が困難であることから、本疾患で障害される光感受性の評価に適切な指標である FST（両眼平均、白色光）を A11301 試験の主要評価項目に設定したとする申請者の説明は受入れ可能である。

一方で、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD に対する治療効果の評価に際しては、MLMT 及び FST に加えて、視力及び視野も重要と考える。したがって、本品の有効性については、各試験で主要評価項目として設定された MLMT 及び FST を中心に評価し、視力及び視野についても確認することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、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について、以下のよう

301 試験において、主要評価項目であるベースラインから 2 眼目投与 1 年後まで（対照群ではベースラインから 1 年後まで）の両眼 MLMT スコアの平均変化量の群間差 [95%CI] は 1.6 [0.72, 2.41] であり、群間で統計学的に有意な差が認められ、臨床的に意味のある改善と考えられる 1 以上の差が認められた（表 27 参照）。副次評価項目である片眼 MLMT スコアの平均変化量の群間差 [95%CI] は、第 1 眼で 1.7 [0.89, 2.52]、第 2 眼で 2.0 [1.14, 2.85] であり、両眼 MLMT スコアと同程度の差が認められた。

FST について、301 試験におけるベースラインから 2 眼目投与 1 年後まで（対照群ではベースラインから 1 年後まで）の FST（両眼平均、白色光）の変化量（平均値±標準偏差）（ $\log_{10}$ (cd.s/m²)）は、本品群（19 例）で -2.10 ± 1.58 、対照群（9 例）で 0.04 ± 0.28 、平均変化量の群間差 [95%CI]（ $\log_{10}$ (cd.s/m²)）は $-2.13 [-3.23, -1.03]$ であった。また、FST（片眼、白色光）の平均変化量の群間差 [95%CI]（ $\log_{10}$ (cd.s/m²)）は、第 1 眼で $-2.38 [-3.50, -1.25]$ 、第 2 眼で $-1.89 [-3.06, -0.72]$ であり、両眼の FST と同程度の差が認められた。

本品群及び対照/本品群を併せた解析では、ベースライン（対照/本品群では投与前ベースライン時）から2眼目投与1年後までのFSTのベースラインからの変化量は、評価可能な28例中16例（本品群：19例中9例、対照/本品群：9例中7例）では、臨床的に意味のある閾値である $1 \log_{10} (\text{cd.s/m}^2)$ （Lancet 2017; 390: 849-60）を上回る $2 \log_{10} (\text{cd.s/m}^2)$ 以上の減少が認められ、100倍以上の光感度の改善を示した。また、FSTの変化量が $1 \log_{10} (\text{cd.s/m}^2)$ 以上の減少であった被験者は、評価可能な28例中21例（本品群：19例中13例、対照/本品群：9例中8例）であった。21例の被験者いずれにおいても、同期間における両眼MLMTスコアのベースラインからの変化量は、臨床的に意味のある改善と考えられるMLMTスコア1以上の改善が認められた。また、21例中20例が、MLMTの最大スコアである「MLMTスコア＝6」を達成した。なお、同期間における両眼MLMTスコアとFST（両眼平均、白色光）の結果には相関性が示唆された（相関係数 -0.58 ）。

A11301試験におけるベースラインから2眼目投与1年後までのFST（両眼平均、白色光）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（表33）。同期間における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 $0.3 \log_{10} (\text{cd.s/m}^2)$ （Doc Ophthalmol 2009; 119:217-24、Clin Exp Optom 2014; 97: 240-7）を上回る減少を示した。また、4例中2例では、臨床的に意味のある閾値である $1 \log_{10} (\text{cd.s/m}^2)$ （Lancet 2017; 390: 849-60）を上回る $2 \log_{10} (\text{cd.s/m}^2)$ 以上の減少が認められ、100倍以上の光感度の改善を示した。

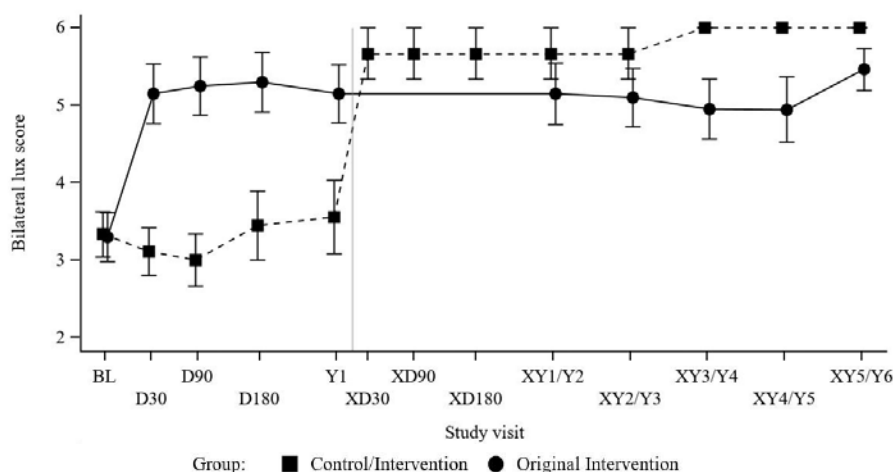
視力及び視野について、301試験における結果は以下のとおりであった。

- 視力（両眼平均、Holladayスケール）について、本品群において、2眼目投与1年後に、ベースラインと比較して一般的に臨床的に意味のある改善と考えられている $0.3 \log \text{MAR}$ 以上の改善（Invest Ophthalmol Vis Sci 2017; 58: 3456-63、Invest Ophthalmol Vis Sci 2008; 49: 479-89）を示した被験者が認められた（第1眼：7/21例、第2眼：4/21例）。一方、対照群では $0.3 \log \text{MAR}$ 以上の改善を示した被験者は認められなかった。
- Goldmann視野計で測定した動的視野（両眼平均、指標：III4e）について、24経線の合計度数のベースラインから2眼目投与1年後までの平均変化量の群間差[95%CI]は $378.7 [145.5, 612.0]$ であり、本品群では対照群と比較して視野の改善が認められた。本品群においては、2眼目投与1年後に、ベースラインと比較して24経線の合計度数の平均値が約91%増加し、複数回測定した際の変動の範囲内とされる20%の閾値（Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52: 8042-6）を上回った。
- Humphrey自動視野計で測定した静的視野（両眼平均、黄斑閾値）について、ベースラインから2眼目投与1年後までの平均変化量の群間差[95%CI]（dB）は $7.9 [3.5, 12.2]$ であり、本品群では対照群と比較して改善が認められた。本品群においては、2眼目投与1年後に、ベースラインと比較して黄斑閾値の平均変化量が臨床的に重要な変化と考えられる4dB（Br J Ophthalmol 2022; in press）を上回り、網膜感度の改善が認められた。
- Humphrey自動視野計で測定した静的視野（両眼平均、中心窩感度）については、本品群においても、ベースラインと比較して中心窩感度の改善は軽微であった。

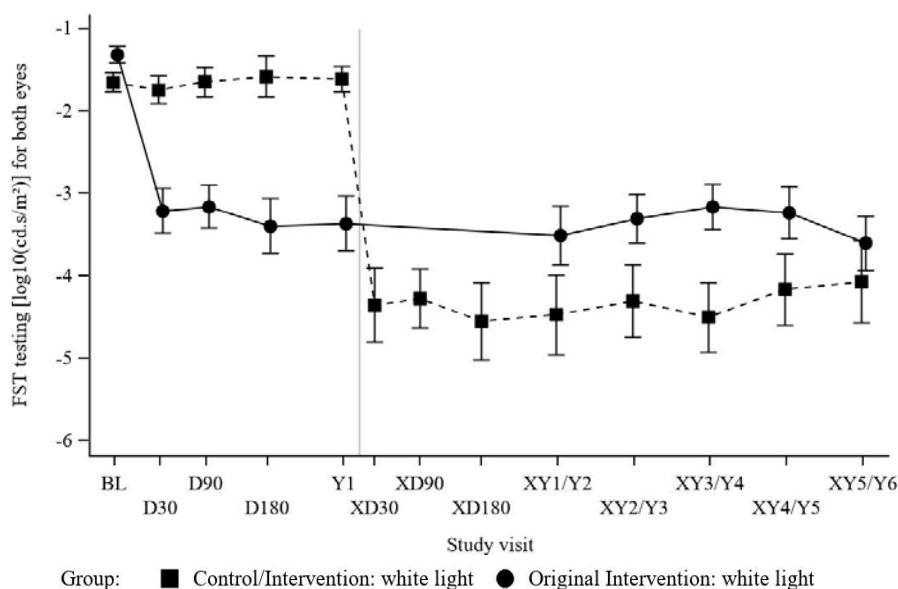
本品が主に杆体細胞に作用することを考慮すると、中心窩における錐体細胞を介した機能である視力や中心窩感度の改善は期待されないと考えられる。しかしながら、進行性の著しい視力低下及び重度の

視力障害を示す両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者では、視力のわずかな改善であっても、視覚に依存した日常生活動作の改善に寄与すると考える。

また、長期の有効性について、301 試験（20 年 月 日データカットオフ）における両眼 MLMT スコア及び FST の推移は図 5 及び図 6 のとおりであった。



Original Intervention：本品群、Control/Intervention：対照/本品群、BL：ベースライン、D30、D90、D180、Y1～Y6：本品群の本品の2眼目投与後30日、90日、180日、1年～6年 XD30、XD90、XD180、XY1～XY5：対照/本品群の本品の2眼目投与後30日、90日、180日、1年～5年
図5 ベースラインから2眼目投与6年後までの本品群及びベースラインから2眼目投与5年後までの対照/本品群の両眼 MLMT スコアの推移（平均値±標準誤差）
（301 試験、mITT 集団、20 年 月 日データカットオフ）

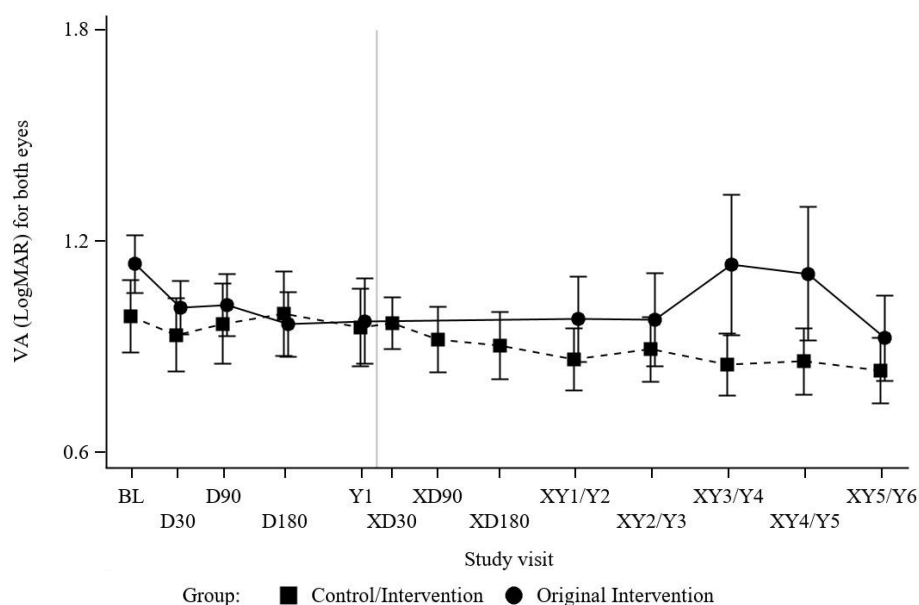


Original Intervention：本品群、Control/Intervention：対照/本品群、BL：ベースライン、D30、D90、D180、Y1～Y6：本品群の本品の2眼目投与後30日、90日、180日、1年～6年 XD30、XD90、XD180、XY1～XY5：対照/本品群の本品の2眼目投与後30日、90日、180日、1年～5年
図6 ベースラインから2眼目投与6年後までの本品群及びベースラインから2眼目投与5年後までの対照/本品群のFST（両眼平均、白色光、単位：log10 (cd.s/m²)）の推移（平均値±標準誤差）
（301 試験、mITT 集団、20 年 月 日データカットオフ）

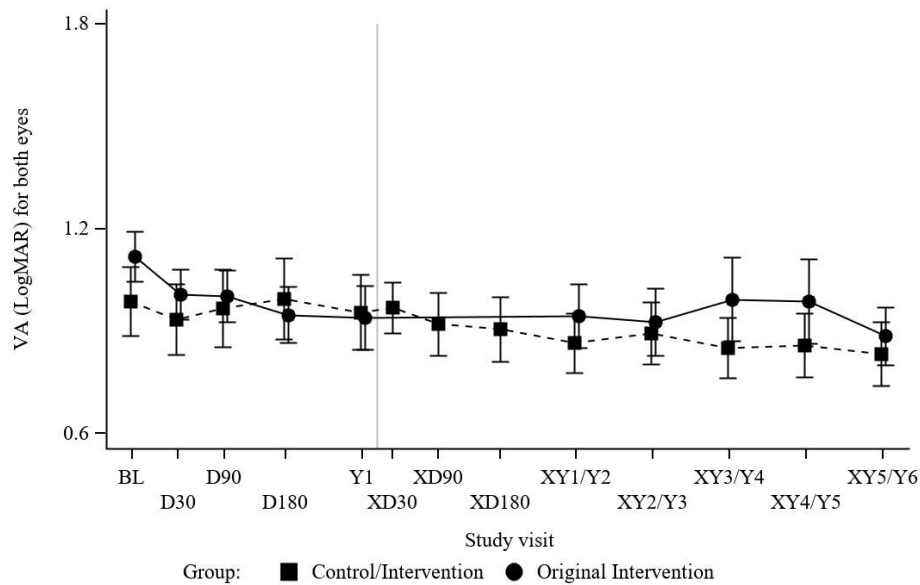
視力、動的視野及び静的視野（両眼平均）の推移は図 7～図 11 のとおりであった。

視力について、本品群では、改善効果が概ね 2 眼目投与 6 年後まで持続したが、4 年後及び 5 年後に一過性の悪化が認められた。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 例の結果が影響したものと考えられた。対照/本品群では、本品群と比較して本品投与後の視力の変化は小さかったが、投与前ベースラインと比較して 2 眼目投与 5 年後まで緩徐に改善（減少）した。

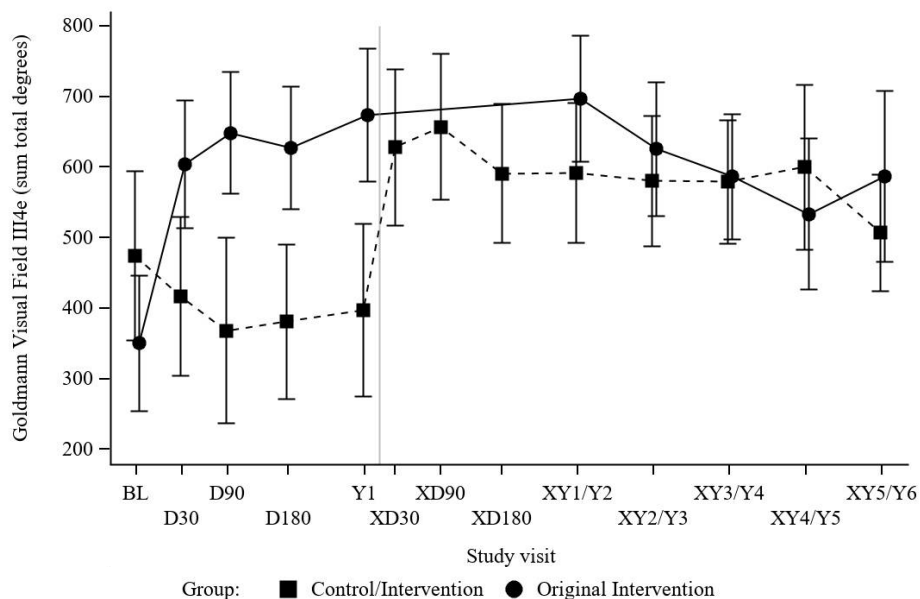
視野について、動的視野（両眼平均、Goldmann 視野計、視標：III4e、24 経線の合計度数）及び静的視野（両眼平均、Humphrey 自動視野計、黄斑閾値）は改善の維持が認められたが、静的視野（両眼平均、Humphrey 自動視野計、中心窩感度）の改善は軽微であった。視力の結果と同様に、中心窩感度は錐体細胞を介した機能であり、本品投与により中心窩感度が改善しない可能性が考えられた。



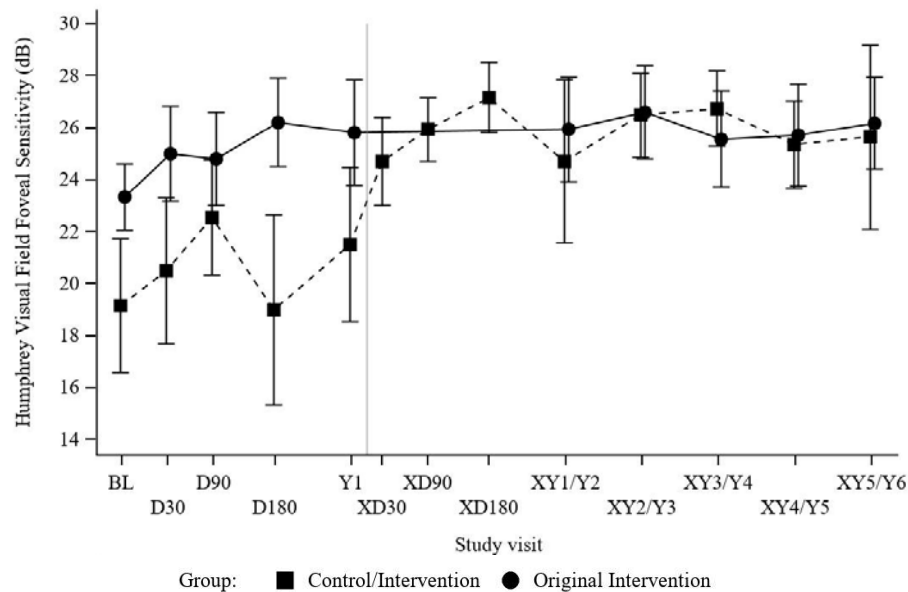
Group: ■ Control/Intervention ● Original Intervention
 Original Intervention：本品群、Control/Intervention：対照/本品群、BL：ベースライン、
 D30、D90、D180、Y1～Y6：本品群の本品の 2 眼目投与後 30 日、90 日、180 日、1 年～6 年
 XD30、XD90、XD180、XY1～XY5：対照/本品群の本品の 2 眼目投与後 30 日、90 日、180 日、1 年～5 年
 図 7 ベースラインから 2 眼目投与 6 年後までの本品群及びベースラインから 2 眼目投与 5 年後までの対照/本品群の
 視力（両眼平均、Holladay スケール、単位：logMAR）の推移（平均値±標準誤差）
 （301 試験、mITT 集団、20 年 月 日データカットオフ）



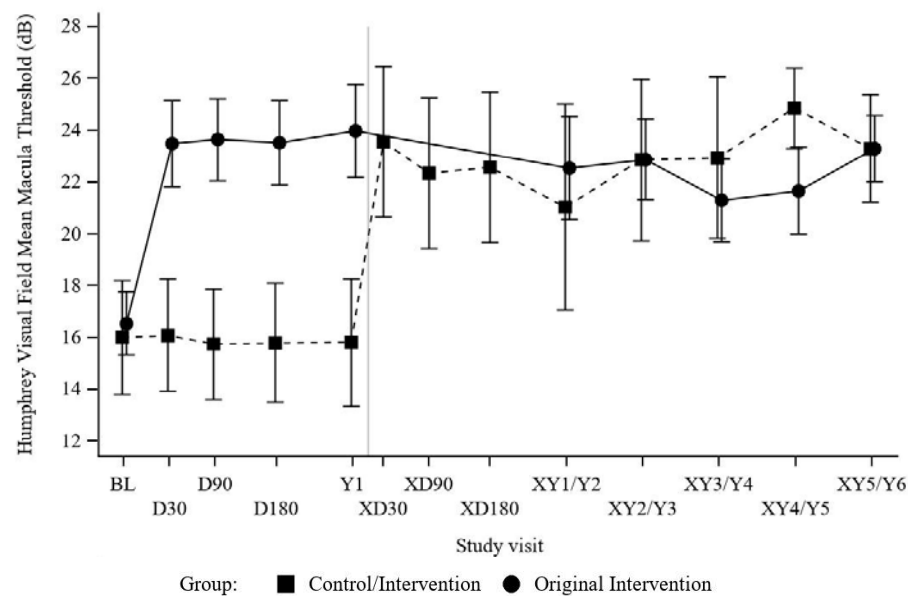
Original Intervention : 本品群、Control/Intervention : 対照/本品群、BL : ベースライン、
D30、D90、D180、Y1～Y6 : 本品群の本品の2眼目投与後30日、90日、180日、1年～6年
XD30、XD90、XD180、XY1～XY5 : 対照/本品群の本品の2眼目投与後30日、90日、180日、1年～5年
図8 ベースラインから2眼目投与6年後までの本品群及びベースラインから2眼目投与5年後までの対照/本品群の
視力(両眼平均、Langeスケール、単位: logMAR)の推移(平均値±標準誤差)
(301試験、mITT集団、20 年 月 日データカットオフ)



Original Intervention : 本品群、Control/Intervention : 対照/本品群、BL : ベースライン、
D30、D90、D180、Y1～Y6 : 本品群の本品の2眼目投与後30日、90日、180日、1年～6年
XD30、XD90、XD180、XY1～XY5 : 対照/本品群の本品の2眼目投与後30日、90日、180日、1年～5年
図9 ベースラインから2眼目投与6年後までの本品群及びベースラインから2眼目投与5年後までの対照/本品群の
動的視野(両眼平均、Goldmann視野計、視標: III4e、24経線の合計度数)の推移(平均値±標準誤差)
(301試験、mITT集団、20 年 月 日データカットオフ)



Original Intervention : 本品群、Control/Intervention : 対照/本品群、BL : ベースライン、
D30、D90、D180、Y1～Y6 : 本品群の本品の2眼目投与後30日、90日、180日、1年～6年
XD30、XD90、XD180、XY1～XY5 : 対照/本品群の本品の2眼目投与後30日、90日、180日、1年～5年
図 10 ベースラインから2眼目投与6年後までの本品群及びベースラインから2眼目投与5年後までの対照/本品群の
静的視野（両眼平均、Humphrey 自動視野計、中心窩感度、単位：dB）の推移（平均値±標準誤差）
(301 試験、mITT 集団、20 年 月 日データカットオフ)



Original Intervention : 本品群、Control/Intervention : 対照/本品群、BL : ベースライン、
D30、D90、D180、Y1～Y6 : 本品群の本品の2眼目投与後30日、90日、180日、1年～6年
XD30、XD90、XD180、XY1～XY5 : 対照/本品群の本品の2眼目投与後30日、90日、180日、1年～5年
図 11 ベースラインから2眼目投与6年後までの本品群及びベースラインから2眼目投与5年後までの対照/本品群の
静的視野（両眼平均、Humphrey 自動視野計、黄斑閾値、単位：dB）の推移（平均値±標準誤差）
(301 試験、mITT 集団、20 年 月 日データカットオフ)

本品の有効性への年齢の影響について、301 試験における有効性評価項目の年齢別の結果は表 37 のとおりである。ベースライン（対照/本品群では投与前ベースライン時）においては、両眼 MLMT スコア、視力及び視野は 18 歳未満と比べて 18 歳以上で悪かった。

ベースライン（対照/本品群では投与前ベースライン時）から2眼目投与1年後までの両眼 MLMT スコアの変化量（平均値±標準偏差）は、18歳以上（9例）で 1.7 ± 1.6 、18歳未満（20例）で 2.1 ± 1.1 であった。また、FST（両眼平均、白色光、単位： $\log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ ）の変化量（平均値±標準偏差）は、18歳以上（9例）で -1.35 ± 1.41 と約10倍の光感度の改善、18歳未満（19例）で -2.81 ± 1.44 と約1000倍の光感度の改善が認められた。視野及び視力についても、18歳以上と比較して18歳未満で大きく改善し、特に視力（両眼平均、Lange スケール、単位： $\log\text{MAR}$ ）の変化量（平均値±標準偏差）は、18歳以上（9例）で -0.01 ± 0.23 、ETDRS チャートで0.5文字の改善であったのに対し、18歳未満（20例）では -0.21 ± 0.17 、ETDRS チャートで10.5文字に相当する改善が認められた。

表 37 ベースライン時の年齢別の有効性（301 試験、mITT 集団）

		18 歳未満	18 歳以上
両眼 MLMT スコア			
ベースライン	平均値±標準偏差	3.8 ± 1.0 (20 例)	2.4 ± 1.7 (9 例)
	中央値（範囲）	4 (2, 5)	3 (−1, 5)
投与1年後の ベースラインからの変化量	平均値±標準偏差	2.1 ± 1.1 (20 例)	1.7 ± 1.6 (9 例)
	中央値（範囲）	2 (1, 4)	1 (0, 5)
FST（両眼平均、白色光、単位： $\log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ ）			
ベースライン	平均値±標準偏差	-1.34 ± 0.47 (19 例)	-1.57 ± 0.42 (9 例)
	中央値（範囲）	-1.43 (−2.14, −0.13)	-1.57 (−2.20, −0.95)
投与1年後の ベースラインからの変化量	平均値±標準偏差	-2.81 ± 1.44 (19 例)	-1.35 ± 1.41 (9 例)
	中央値（範囲）	-2.82 (−5.61, −0.62)	-0.77 (−3.80, 0.30)
視力（両眼平均、Lange スケール、単位： $\log\text{MAR}$ ）			
ベースライン	平均値±標準偏差	0.97 ± 0.22 (20 例)	1.28 ± 0.44 (9 例)
	中央値（範囲）	0.94 (0.70, 1.63)	1.27 (0.52, 1.87)
投与1年後の ベースラインからの変化量	平均値±標準偏差	-0.21 ± 0.17 (20 例)	-0.01 ± 0.23 (9 例)
	中央値（範囲）	-0.17 (−0.61, 0.07)	-0.11 (−0.27, 0.37)
動的視野（両眼平均、Goldmann 視野計、視標：III4e、24 経線の合計度数）			
ベースライン	平均値±標準偏差	421.4 ± 410.6 (19 例)	247.9 ± 354.2 (9 例)
	中央値（範囲）	242 (45, 1418)	105 (0, 1144)
投与1年後の ベースラインからの変化量	平均値±標準偏差	358.4 ± 269.6 (19 例)	75.3 ± 180.8 (9 例)
	中央値（範囲）	392 (−59, 820)	19 (−215, 396)
静的視野（両眼平均、Humphrey 自動視野計、黄斑閾値、単位：dB）			
ベースライン	平均値±標準偏差	17.78 ± 5.29 (19 例)	13.22 ± 6.28 (9 例)
	中央値（範囲）	17.2 (8.1, 26.3)	12.9 (1.9, 23.5)
投与1年後の ベースラインからの変化量	平均値±標準偏差	10.24 ± 4.73 (19 例)	-0.22 ± 7.51 (9 例)
	中央値（範囲）	9.3 (1.7, 18.9)	1.3 (−12.3, 13.1)

さらに、日本人患者の有効性について、申請者は以下のように説明している。

日本人患者での本品の有効性については、A11301 試験と 301 試験を比較することにより評価した。

A11301 試験と 301 試験におけるベースライン時（301 試験の対照/本品群では投与前ベースライン時）の患者背景は、表 38 及び表 39 のとおりであった。

年齢（中央値）は、外国人集団に比べて日本人被験者で高かった。ベースラインの視機能について、FST（両眼平均、白色光）の平均値及び中央値は、外国人集団と比べて日本人被験者で低く、日本人被験者での光感度が高かった。視力（両眼平均、Lange スケール）の平均値及び中央値は、外国人集団と比較して日本人被験者で高く、日本人被験者で視力が悪い傾向が認められた。視野の平均値及び中央値は、いずれの指標においても外国人集団と比較して日本人被験者で低く、日本人被験者で視野が狭い傾向が認められた。

日本人被験者と外国人集団でベースラインの視機能に違いが認められた理由としては、日本人被験者の4例中2例（ 、 ）の視機能が、他の日本人被験者（ 、 ）及び外国人集団の視機能と大きく異なったことが影響したと考えられた。

表 38 ベースライン時の患者背景（A11301 試験：FAS、301 試験：mITT 集団）

背景因子		A11301 試験（4 例）	301 試験
年齢	平均値±標準偏差	31.3±20.69	14.8±10.8（29 例）
	中央値（範囲）	33（11, 41）	11（0, 41）
性別	男性	1（25.0%）	11（37.9%）（29 例）
	女性	3（75.0%）	18（62.1%）（29 例）
FST（両眼平均、白色光、単位：log10（cd.s/m ² ））	平均値±標準偏差	-2.599±1.3681	-1.41±0.46（28 例）
	中央値（範囲）	-2.642（-3.85, -1.26）	-1.45（-2.20, -0.13）
視力 （両眼平均、Lange スケール、単位：LogMAR）	平均値±標準偏差	1.616±0.4553	1.07±0.33（29 例）
	中央値（範囲）	1.604（1.11, 2.15）	0.99（0.52, 1.87）
動的視野（両眼平均、 Goldmann 視野計、24 経線の合計度数）	視標：III 4e	平均値±標準偏差	189.5±268.78
		中央値（範囲）	86.0（0, 586）
	視標：V 4e	平均値±標準偏差	670.0±638.91
		中央値（範囲）	662.3（38, 1318）
静的視野（両眼平均、 Humphrey 自動視野計、単位：dB）	中心窩感度	平均値±標準偏差	7.880±7.5034
		中央値（範囲）	8.185（0, 15.15）
	黄斑閾値	平均値±標準偏差	9.428±8.1683
		中央値（範囲）	9.528（2.16, 16.50）

表 39 各被験者のベースライン時の患者背景（A11301 試験）

		A11301 試験			
		 	 	 	
年齢/性別		41 歳 女性	11 歳 女性	11 歳 女性	41 歳 女性
FST（両眼平均、白色光、単位：log10（cd.s/m ² ））		-3.85	-1.26	-1.58	-3.71
視力（両眼平均、Lange スケール、単位：LogMAR）		2.15	1.11	1.41	1.80
動的視野（両眼平均、 Goldmann 視野計、24 経線の合計度数）	視標：III 4e	0	119	586	53
	視標：V 4e	38	1318	1112	213
静的視野（両眼平均、 Humphrey 自動視野計、単位：dB）	中心窩感度	0	13.37	15.15	3.00
	黄斑閾値	2.56	16.50	16.50	2.16

A11301 試験の FAS 及び 301 試験の mITT 集団におけるベースラインから 2 眼目投与 1 年後までの各評価項目の結果は表 40 のとおりである。

表 40 ベースラインから 2 眼目投与 1 年後までの各評価項目の変化量 (A11301 試験 : FAS、301 試験 : mITT 集団)

評価項目		A11301 試験 (4 例)	301 試験
FST (両眼平均、白色光、単位 : $\log_{10}$ (cd.s/m ²))	平均値±標準偏差	-1.831±1.4910	-2.34±1.57 (28 例)
	中央値 (範囲)	-1.613 (-3.54, -0.56)	-2.17 (-5.61, 0.30)
視力 (両眼平均、Lange スケール、単位 : LogMAR)	平均値±標準偏差	-0.033±0.1428	-0.15±0.21 (29 例)
	中央値 (範囲)	-0.075 (-0.15, 0.17)	-0.15 (-0.61, 0.37)
動的視野 (両眼平均、 Goldmann 視野計、24 経線の合計度数)	視標 : III4e	平均値±標準偏差	427.8±514.29
		中央値 (範囲)	354.0 (-11, 1014)
	視標 : V4e	平均値±標準偏差	200.5±303.52
		中央値 (範囲)	86.5 (-18, 647)
静的視野 (両眼平均、 Humphrey 自動視野計、単位 : dB)	中心窩感度	平均値±標準偏差	3.734±4.9991
		中央値 (範囲)	3.295 (-1.29, 9.63)
	黄斑閾値	平均値±標準偏差	0.790±2.8837
		中央値 (範囲)	1.108 (-2.56, 3.50)

日本人被験者が少なく結果の解釈には注意を要するが、以下のとおり、A11301 試験の FAS の結果について、301 試験の mITT 集団の結果と大きく異なる傾向は認められなかった。

- FST (両眼平均、白色光) について、ベースラインから 2 眼目投与 1 年後までの変化量は、両集団で同程度であった。
- 視力 (両眼平均、Lange スケール) について、A11301 試験の各被験者のベースラインから 2 眼目投与 1 年後までの変化量は、いずれの被験者でも治験期間を通じて小さかったが、4 例全例で 301 試験の変化量の範囲内であった。
- 動的視野 (両眼平均、Goldmann 視野計、視標 : III4e 及び V4e) について、いずれの視標においても A11301 試験の 4 例中 3 例が 301 試験の変化量の範囲内であった。1 例 () は、いずれの視標でも 301 試験の範囲を超えて大きく改善した。
- 静的視野 (両眼平均、Humphrey 自動視野計、中心窩感度及び黄斑閾値) について、中心窩感度では、A11301 試験での各被験者のベースラインから 2 眼目投与 1 年後までの変化量は、4 例全例で 301 試験の変化量の範囲内であった。ベースラインでの中心窩感度が低下していた 2 例 () ではほとんど変化が認められなかったが、残り 2 例 () では増加 (改善) し、2 眼目投与 1 年後まで維持された。黄斑閾値では、A11301 試験の各被験者のベースラインから 2 眼目投与 1 年後までの変化量は、いずれの被験者でも明らかな変化は認められなかったが、4 例全例で 301 試験の変化量の範囲内であった。

以上のとおり、A11301 試験の日本人被験者において、ベースラインから 2 眼目投与 1 年後までの FST (両眼平均、白色光) の平均変化量 (範囲) は -1.831 (-3.54~-0.56) $\log_{10}$ (cd.s/m²) であり、また、4 例中 2 例で臨床的に意味のある閾値である 1 $\log_{10}$ (cd.s/m²) (Lancet 2017; 390: 849-60) を上回る 2 $\log_{10}$ (cd.s/m²) 以上の減少が認められ、301 試験と同様に光感受性の改善が認められた。副次評価項目である動的視野、静的視野 (黄斑閾値) 及び視力についても本品投与後に改善傾向が認められた。なお、301 試験の結果から、両眼 MLMT スコアと FST の間では相関関係が示唆されており、日本人被験者においても、本品投与による機能的視力の改善が期待される。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

301 試験において、主要評価項目であるベースラインから 2 眼目投与 1 年後まで（対照群ではベースラインから 1 年後まで）の両眼 MLMT スコアについて投与群間で統計学的に有意な差が認められ、また FST で評価された視機能について本品群で対照群と比較して改善する傾向が確認されたこと、301 試験の長期フォローアップにおいて最新のデータカットオフ日まで長期間にわたり改善が維持されていること、錐体細胞を介した機能である静的視野（中心窩感度）の改善は乏しいものの動的視野、静的視野（黄斑閾値）及び視力についても改善傾向が認められていることから、本品の一定の有効性は期待できると考える。

また、A11301 試験の結果を踏まえると、日本人患者においても本品の有効性が期待できると考えるが、臨床試験における日本人患者数は非常に限られていることから、製造販売後において、日本人患者における本品の有効性にかかる情報を収集することが必要と考える。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 本品の安全性プロファイル及びその国内外差について

申請者は、本品の安全性について、以下のように説明している。

301 試験、A11301 試験、101 試験及び 102 試験における安全性の概要は、表 41～表 44 のとおりであった。

表 41 安全性の概要（301 試験、安全性解析対象集団、本品群は本品の初回投与から 2 眼目投与 1 年後まで、対照群はベースラインから 1 年後まで）

	本品群（20 例）	対照群（9 例）
全有害事象	20（100）	9（100）
本品との因果関係が否定できない有害事象	0	—
投与手技に関連する有害事象	13（65.0）	—
重篤な有害事象	2（10.0）	0
重症度が高度の有害事象	3（15.0）	0
治験中止に至った有害事象	0	0
死亡に至った有害事象	0	0
例数（％）		

表 42 安全性の概要（A11301 試験、安全性解析対象集団、20 年 月 日データカットオフ*）

	本品群（4 例）
全有害事象	4（100）
本品との因果関係が否定できない有害事象	0
投与手技に関連する有害事象	2（50.0）
周術期副腎皮質ステロイド投与に関連する有害事象	4（100）
重篤な有害事象	1（25.0）
重症度が高度の有害事象	0
治験中止に至った有害事象	0
死亡に至った有害事象	0
例数（％）	

*：本品の初回投与から、最後の被験者の 2 眼目投与 1 年後までのデータカットオフ日

表 43 安全性の概要 (101 試験及び 102 試験、安全性解析対象集団、20 年 月 日データカットオフ*)

	101 試験			102 試験
	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)	(11 例)
全有害事象	3 (100)	6 (100)	3 (100)	11 (100)
本品との因果関係が 否定できない有害事象	0	0	0	0
投与手技に関連する有害事象	3 (100)	5 (83.3)	2 (66.7)	7 (63.6)
重篤な有害事象	1 (33.3)	0	0	1 (9.1)
重症度が高度の有害事象	0	0	0	1 (9.1)
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0

例数 (%)

*: 101 試験では、本品の投与日以降、102 試験への移行まで又はデータカットオフ日までに報告された安全性データが含まれる。102 試験では、101 試験で未投与の対側眼への本品投与日以降、データカットオフ日までに報告された安全性データが含まれる。

表 44 安全性の概要

(101/102 試験、301 試験、安全性解析対象集団、長期フォローアップ (20 年 月 日データカットオフ) *)

	101/102 試験	301 試験	
	(12 例)	本品群 (20 例)	対照/本品群 (9 例)
全有害事象	12 (100)	20 (100)	9 (100)
本品との因果関係が否定できない有害事象	0	0	3 (33.3)
眼関連の有害事象*2	11 (91.7)	12 (60.0)	7 (77.8)
投与手技に関連する有害事象	11 (91.7)	13 (65.0)	6 (66.7)
重篤な有害事象	5 (41.7)	6 (30.0)	2 (22.2)
治験中止に至った有害事象	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0

例数 (%)

*1: 101/102 試験では、101 試験での本品の投与日以降、20 年 月 日データカットオフまでに報告された安全性データが含まれる。301 試験では、1 眼目の本品投与日以降、データカットオフ日までに報告された安全性データが含まれる。

*2: SOC「眼障害」に該当する事象及び医師報告事象名に「intraocular pressure (IOP)」又は「eye」が含まれる有害事象

投与手技に関連する有害事象（臨床試験で合計 2 例以上に認められた事象）の発現状況は、表 45 のとおりであった。

表 45 2 例以上に認められた投与手技に関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	101 試験*1 (12 例)	102 試験*1 (11 例)	301 試験*2 (29 例)	A11301 試験*2 (4 例)	合計*3 (45 例)
すべての投与手技に 関連する有害事象	10 (83.3)	7 (63.6)	19 (65.5)	2 (50.0)	31 (68.9)
結膜充血	8 (66.7)	0	1 (3.4)	0	9 (20.0)
白内障	0	2 (18.2)	4 (13.8)	0	6 (13.3)
眼圧上昇	0	2 (18.2)	4 (13.8)	0	6 (13.3)
眼痛	0	1 (9.1)	1 (3.4)	2 (50.0)	4 (8.9)
網膜裂孔	1 (8.3)	0	3 (10.3)	0	4 (8.9)
悪心	0	0	3 (10.3)	0	3 (6.7)
眼の炎症	0	1 (9.1)	2 (6.9)	0	3 (6.7)
黄斑円孔	1 (8.3)	0	2 (6.9)	0	3 (6.7)
頭痛	0	1 (9.1)	2 (6.9)	0	3 (6.7)
角膜縁凹窩	0	3 (27.3)	0	0	3 (6.7)
嘔吐	0	0	2 (6.9)	0	2 (4.4)
眼刺激	0	1 (9.1)	1 (3.4)	0	2 (4.4)
気管内挿管合併症	1 (8.3)	0	1 (3.4)	0	2 (4.4)

101 試験、102 試験及び 301 試験は MedDRA Version 23.0、A11301 試験は MedDRA Version 25.0

例数 (%)

*1：各試験における本品投与から 1 年後までに発現した事象

*2：本品の 1 眼目投与から、2 眼目投与 1 年後までに発現した事象

*3：101 試験又は 102 試験に参加した 12 例について、いずれかの試験で事象が発現した場合に 1 例として算出。

さらに、日本人における安全性について、海外で実施された 301 試験の安全性解析対象集団（29 例）における本品の 1 眼目投与から 2 眼目投与 1 年後までの安全性を国内 A11301 試験の安全性解析対象集団（4 例）における同期間の安全性と比較し評価した。

A11301 試験で 301 試験と比較して発現割合が 30%以上高かった有害事象は、白血球数増加 4 例（A11301 試験：4 例（100%）、301 試験：0 例（0%））、便秘（A11301 試験：2 例（50%）、301 試験：1 例（3.4%））及び眼痛（A11301 試験：2 例（50%）、301 試験：2 例（6.9%））であり、A11301 試験では重症度はいずれも軽度で、無処置で消失した。白血球数増加は本品投与 1～8 日後に発現し、周術期副腎皮質ステロイドとの関連ありと判断された。便秘は周術期副腎皮質ステロイドとの関連あり、眼痛は投与手技との関連ありと判断された。

A11301 試験のみで発現した有害事象は、白血球数増加、腹痛、ドライアイ、皮膚乾燥、子宮付属器捻転（本品投与 1 年後以降に事象名が卵巣嚢胞捻転に更新された）及び筋肉痛であった。白血球数増加以外は、いずれも本品、投与手技及び周術期副腎皮質ステロイドとの関連なしと判断され、発現例数はいずれも 1 例のみであった。なお、301 試験では白血球増加症として 11 例（37.9%）が報告されている。

以上のとおり、A11301 試験は被験者数が 4 例と非常に少なく、結果の解釈には限界があるものの、日本人特有の新たな安全性の懸念は認められず、301 試験の安全性プロファイルと大きな違いはなかった。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

現時点での本品投与時の安全性に関する情報は極めて限られているが、本品の臨床試験において高頻度に認められた投与手技に関連する眼の有害事象には特に注意が必要であると考え。一方で、本品と関連ありと判断された重大な安全性上の懸念は認められておらず、網膜下手術について十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本品は忍容可能

であると判断した。なお、日本人患者への投与経験は4例のみであり、観察期間も十分ではないが、現時点では日本人患者で特に問題となる事象は認められていないことを確認した。

以下の項では、臨床試験及び海外の製造販売後に認められた重要な事象について検討した結果を示す。

7.R.3.2 眼の有害事象について

申請者は、本品投与による眼の有害事象について、以下のように説明している。

注目すべき安全性評価項目として設定された眼の有害事象（SOC「眼障害」に該当する事象及び医師報告事象名に「intraocular pressure (IOP)」又は「eye」が含まれる有害事象と定義）は、101/102 試験（長期フォローアップ期間含む）で11例（91.7%）、301 試験（長期フォローアップ期間含む）で19例（65.5%）、A11301 試験（本品2眼目投与1年後まで）で4例（100%）に報告された。

主な眼の有害事象（各試験での発現割合が15%以上であった事象）は、101/102 試験では結膜充血（8例、66.7%）、白内障（5例、41.7%）、角膜縁凹窩及び眼圧上昇（各3例、25.0%）、眼刺激及び眼痛（各2例、16.7%）、301 試験では白内障（8例、27.6%）及び眼圧上昇（5例、17.2%）、A11301 試験では眼痛（2例、50.0%）、ドライアイ及び眼圧上昇（各1例、25.0%）であった。眼の有害事象は、101 試験において本品との関連ありと判断された網膜沈着物を除き、ほとんどが投与手技と関連ありと判断され、処置又は無処置により後遺症なく消失した。

101/102 試験において眼の有害事象として最も多く報告された結膜充血は、眼の表面刺激、縫合反応又は縫合刺激の所見が含まれており、一部の被験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。

また、投与手技により発現する可能性、重度の視覚障害を引き起こす可能性等の観点から重要と判断された眼の有害事象について、長期フォローアップにおける発現状況は表46のとおりであった。

表 46 重要と判断された眼の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	101/102 試験 ^{*1} (12 例)	301 試験 ^{*2} (29 例)	A11301 試験 ^{*3} (4 例)	合計 (45 例)
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)

例数 (%)

*1：本品の初回投与から、20 年 月 日データカットオフまでの期間に発現した事象

*2：本品の初回投与から、20 年 月 日データカットオフまでの期間に発現した事象

*3：本品の初回投与から、20 年 月 日データカットオフまでの期間に発現した事象

- 白内障

101/102 試験では5例に7件発現した。ベースラインで白内障を合併していた被験者はいなかった。いずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。4例は投与手技との関連ありと判断された。1例

(軽度)は20■年■月のカットオフ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。発現時期はほとんどが本品投与1年後以降であった。また、白内障を発現した被験者の1眼目投与時の年齢は17～44歳(18歳未満:1例、18歳以上:4例)であった。

301試験では8例に14件発現した。このうち2例はベースラインで両眼に白内障を合併していた。いずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。いずれの事象も本品との関連なしと判断され、1例以外の事象はいずれも投与手技との関連ありと判断された。発現時期はほとんどが本品投与1年後以降であった。また、14件中10件が20■年■月のデータカットオフ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又は回復中であった。白内障を発現した被験者の1眼目投与時の年齢は5～34歳(18歳未満:3例、18歳以上:5例)であった。

A11301試験では発現がなかった。

なお、公表論文では、硝子体手術後の合併症としての白内障の発現割合は、31.7% (Ophthalmol Ther 2022; 11: 2225-42)、8～21% (Eur J Ophthalmol 2021; 31: 1367-74)、79.3% (Am J Ophthalmol 2005; 139: 831-6)、80% (Curr Opin Ophthalmol 2020; 31: 167-73)と報告されている。

- 眼圧上昇

101/102試験では3例に7件発現した。1例1件は重篤な有害事象とされたが、硝子体切除の術後眼内炎に伴う炎症に対して投与されたステロイドデポ剤に続発したものと判断され、本品又は投与手技との関連なしと判断された。当該症例では眼圧上昇による視神経萎縮(非重篤、中等度)を発現したが、緑内障濾過手術(線維柱帯切除術)により眼圧は正常値に回復した。その他の事象はいずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。いずれも本品との関連なしと判断され、うち2件は投与手技との関連あり、残り4件は投与手技との関連なしと判断された。発現時期は、7件中3件が本品の網膜下投与後1カ月以内であった。いずれの事象も消失した。

301試験では5例に7件発現した。いずれも非重篤で、重症度は軽度であった。発現時期は7件中6件が投与後1カ月以内であった。1例1件は本品及び投与手技との関連なしと判断されたが、その他の事象はすべて本品との関連なし、投与手技との関連ありと判断された。いずれの事象も無処置又は薬物治療等により消失した。

A11301試験では、1例に1件発現したが、重症度は軽度であり、本品及び投与手技と関連なしと判断された。発現時期は本品投与後1カ月以内であった。点眼薬の投与により7日後に消失した。

なお、公表論文では、硝子体手術後の合併症としての眼圧上昇の発現割合は、12.3% (30 mmHg 超の上昇と定義、Asia Pac J Ophthalmol (Phila) 2019; 8: 36-42)、20% (20 mmHg 超の上昇と定義、J Ophthalmol 2021; doi: 10.1155/2021/5588479)と報告されている。

- 黄斑部疾患

101/102試験では3例に3件、301試験では4例に8件発現した。A11301試験では発現がなかった。301試験の1例の右眼に発現した重篤な網膜小窩障害を除きいずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。いずれの事象も本品と関連なし、投与手技と関連ありと判断された。発現時期は、11件中7件が網膜下投与後1カ月以内で、6件は無処置又は薬物治療等により消失した。なお、公表論文では、硝子体手術後の合併症としての黄斑部疾患の発現割合は、9% (Retina 2012; 32: 1350-5)、13% (Retina 2008; 28: 744-8)、29.3% (J Ophthalmol 2021; doi: 10.1155/2021/5588479)と報告されている。

- 網膜裂孔及び網膜剥離

網膜裂孔は、101/102 試験では 1 例に 1 件、301 試験では 3 例に 3 件発現した。いずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。いずれも本品との関連なし、投与手技との関連ありと判断された。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。発現時期は網膜下投与後 2 週間以内であった。

網膜剥離は、301 試験で 2 例に 2 件発現し、1 例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消失したが、後遺症を伴う消失と判断された。残り 1 例は非重篤であり、レーザー光凝固術により消失した。いずれも本品と関連なし、投与手技と関連ありと判断された。発現時期は、網膜下投与から 4～5 年後であった。A11301 試験では網膜裂孔及び網膜剥離のいずれも発現しなかった。

なお、公表論文では、硝子体手術後の合併症としての網膜裂孔の発現割合は、5%（Vitrectomy (<http://www.oculist.net/downat0502/prof/ebook/duanes/pages/v6/v6c056.html#com>（最終確認日：2022 年 5 月 9 日））、3.1～6.4%（Am J Ophthalmol 2007; 143:155-6）、15%（Ophthalmology 2010; 117: 1825-30）、2.2%（Am J Ophthalmol 2008; 146: 193-7）、3.8～25%（PLoS One 2022; 17: e0272333）、網膜剥離の発現割合は 1.54%（Ophthalmol Ther 2022; 11: 2225-42）、2%（Ophthalmology 2010; 117: 1825-30）、5.8%（Asia Pac J Ophthalmol (Phila) 2019; 8: 36-42）と報告されている。

- 投与手技に関連する眼内炎又は眼内感染症

投与手技に関連する眼内炎又は眼内感染症として、眼の炎症が 101/102 試験の 1 例に 1 件及び 301 試験の 3 例に 7 件発現し、A11301 試験では発現しなかった。いずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。いずれも本品と関連なしと判断された。また、301 試験の 1 例 1 件を除き、いずれも投与手技との関連ありと判断された。101/102 試験の 1 例（XXXXXXXXXX）では、2 眼目（右眼）の投与から 11 日後に眼の炎症が発現したため、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消失したが、ステロイドデポ治療による眼圧上昇に起因する視神経萎縮、ステロイドデポ治療及び眼圧上昇に対する濾過手術（線維柱帯切除）に起因する白内障が残存した。その他の 301 試験に発現した事象は、いずれも後遺症なく消失した。発現時期は、いずれも網膜下投与後 2 週間以内であった。なお、101/102 試験では当該事象を受けて治験実施計画書が改訂され、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、並びに硝子体切除術及び本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 A11301 試験では、報告名又は PT に眼内炎が含まれる事象は発現していない。

なお、公表論文では、硝子体手術後の合併症としての眼内炎の発現割合は 0.03～0.07%（Postoperative endophthalmitis (<http://emedicine.medscape.com/article/1201260-overview>（最終確認日：2017 年 2 月 20 日））、0.18%（Ophthalmol Ther 2022; 11: 2225-42）と報告されている。本品の臨床試験での眼内炎又は眼内感染症の定義には広範囲の PT が含まれており、公表論文で用いられた「眼内炎」と同一定義の事象は 1 例のみの発現であったことから、公表論文での発現状況と大きく異ならないと考える。

加えて、臨床試験では認められなかったが、海外の製造販売後に認められた事象を踏まえ、新たに重要と判断した眼の有害事象である「進行性網脈絡膜萎縮による視力喪失」の状況は以下のとおりであった。

- 進行性網脈絡膜萎縮による視力喪失

海外の製造販売開始後から20●●年●月●日までに、68例106眼において網脈絡膜萎縮に関連する事象³⁴⁾が報告され、製造販売後からの累積投与症例数は456例886眼であることから、報告割合は0.12であった。さらに、網脈絡膜萎縮に関連する事象が認められた68例において、視力障害関連事象との関連について注目し検討した。その結果、視力障害関連事象が11例に認められ、うち2例で進行性網脈絡膜萎縮による視力喪失の可能性が示唆された。

以上のとおり、本品の臨床試験で認められた眼の有害事象は、一般的な硝子体手術又は網膜下投与手技により生じる術後合併症の事象の種類及びその発現頻度と概ね一致しており、これらに該当する有害事象は、適切な処置等により管理可能であると考えられた。海外の製造販売後に新たに認められた「進行性網脈絡膜萎縮による視力喪失」のリスクを含めて、引き続き製造販売後における発現状況を評価する。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

臨床試験及び海外の製造販売後において認められた眼の有害事象は、多くは本品投与後の短期間に発現し、後遺症なく消失するが、視力低下の後遺症を残した事象や、本品投与数年後に発現した事象が認められていることから、本品の投与に際して注意が必要であり、本品投与後は注意深く経過観察を行うことが適切である。したがって、本品投与後の眼の有害事象の発現状況について添付文書等に情報を記載した上で注意喚起を行うことが必要であり、さらに製造販売後には安全性情報を収集し、得られた情報を速やかに医療現場に提供することが適切である。

7.R.3.3 腫瘍原性について

申請者は、本品投与による腫瘍原性について、以下のように説明している。

腫瘍原性に関連する事象として、101/102試験で4例6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）及び301試験で3例3件（口腔線維腫、急性骨髄性白血病、結膜嚢胞）が報告された。A11301試験では子宮付属器捻転を発現した1例が、20●●年●月●日のデータカットオフ後に事象名が卵巢嚢胞捻転に更新され、腫瘍原性に関連する事象に該当すると判断された。本事象は重篤な有害事象として報告され、処置により消失した。301試験の1例（急性骨髄性白血病）の重症度は高度であったが、その他の事象の重症度は軽度又は中等度であった。101/102試験の大腸腺腫、301試験の急性骨髄性白血病、A11301試験の卵巢嚢胞捻転は重篤な事象と報告され、20●●年●月●日のデータカットオフ時点で大腸腺腫及び卵巢嚢胞捻転の転帰は回復、急性骨髄性白血病の転帰は死亡であった。いずれの事象も本品との関連なしと判断された。発現時期は、101/102試験の化膿性肉芽腫は投与約10カ月後、血管腫及び良性髄膜腫は不明、301試験の結膜嚢胞は投与約3カ月後、口腔線維腫は投与約10カ月後、A11301試験の卵巢嚢胞捻転は投与約10カ月後であった。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年後以降に散発的に報告された。

³⁴⁾ MedDRA PT version 25.0で「脈絡網膜障害」、「注射部位萎縮」、「近視性網脈絡膜変性」、「網膜変性」、「網膜色素脱失」、「網膜ジストロフィー」、「網膜色素上皮症」に該当する事象が集計された。

海外の製造販売後では、20 年 月 日データカットオフまでに 2 例（化膿性肉芽腫、結膜嚢胞）が報告された。いずれも投与後 3 カ月以内の発現で非重篤であり、転帰は回復であった。

以上のとおり、臨床試験及び海外の製造販売後において腫瘍原性に該当する事象の発現は少なく、いずれも本品との関連はないと判断された。現時点では、本品と腫瘍原性の因果関係は十分に示されていないと考えることから、製造販売後に情報を収集し、注意喚起の要否を検討する。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

本品の臨床試験等において悪性腫瘍の発現は少なく、眼での腫瘍は認められていないことを確認したものの、本品の投与例数は限られていることから、引き続き製造販売後における発現状況を情報収集することが適切であると考ええる。

7.R.4 本品の臨床的位置づけについて

申請者は、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD の治療における本品の臨床的位置づけについて、以下のように説明している。

両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者では、網膜細胞による光吸収の生化学反応に関与する酵素の 1 つである *RPE65* タンパク質の活性が欠乏することで細胞傷害性物質が網膜に蓄積し、網膜細胞の変性・壊死を生じる。主に周辺視野及び暗所での視覚に働く杆体細胞が障害され、進行性の著しい視力低下、求心性視野狭窄、夜盲及び眼振が認められ、多くの場合、最終的に失明に至る。夜盲は当該疾患に特徴的な症状であり、進行すると日中の昼光環境下でも視覚に依存した日常活動が困難になる。

現行の治療法としては、国内ではアダプチノール錠 5 mg（一般名：ヘレニエン）が「網膜色素変性症における一時的な視野・暗順応の改善」を適応として製造販売承認されているが、効果は限定的であり、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD に対する確立された治療法はない。

101 試験、102 試験、301 試験及び A11301 試験の結果、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者において本品の有効性及び安全性が確認されたことから（7.R.2 項及び 7.R.3 項参照）、本品は当該患者に対する新たな治療の選択肢になると考える。

機構は、上記の申請者の説明を了承した。なお、本品の「効能、効果又は性能」の適切性については、「7.R.5.1 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することについて」の項で引き続き検討する。

7.R.5 効能、効果又は性能について

本品の申請時の「効能、効果又は性能」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」と設定されていた。また、＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞は、以下のよう

- (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) 十分な生存網膜細胞を有する患者に投与すること。

機構は、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 本品の臨床的位置づけについて」の項、並びに以下に示す検討の結果、本品の「効能、効果又は性能」を申請どおり設定することは許容可能と判断した。また、＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞は以下のように設定することが適切と判断した。

〔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＞（下線部追加）

- (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。

7.R.5.1 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することについて

101 試験、102 試験及び 301 試験では、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による LCA と診断された患者が対象とされていた。一方、A11301 試験では、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者が対象とされ、4 例（RP 患者 2 例、LCA 患者 2 例）が組み入れられたが、2 例の RP 患者では、残り 2 例の LCA 患者と異なり、FST で臨床的に意義のある 1 を超える改善が認められなかった（7.1.2.1 表 33 参照）。

機構は、臨床試験では主に LCA 患者における有効性及び安全性の検討が実施され、RP 患者における有効性及び安全性の情報は限られていることから、本品の「効能、効果又は性能」として RP 患者も含めた「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」を設定することの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

以下に示す①及び②の理由から、本品の「効能、効果又は性能」として RP 患者も含めた「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」を設定することは適切と考える。

① 臨床診断名の観点

両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者では、一般的に LCA 又は RP の臨床診断名が使用されるが、両者の定義は明確に区別されていないことから、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者では、同じ患者に対して LCA 又は RP を含む異なる臨床診断名がつけられる場合がある。実際、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異を有する IRD 患者の自然経過を評価したレトロスペクティブ研究(Natural History Study 試験) (Am J Ophthalmol 2019; 199: 58-70) では、70 例に対して、初回診断時にのべ 76 件の臨床診断名が報告され、臨床診断名が複数ある患者を含め、臨床診断名は 21 種類と様々であった。また、初回診断後に遺伝子検査の結果等の新たな情報が得られたことに伴い臨床診断名が変更された患者、LCA 及び RP の両方の診断を受けた患者も認められた。近年、IRD を臨床症状に基づいて診断することは不正確になる可能性があることから、IRD を原因遺伝子によって診断することの必要性が高まっている (Int J Mol Sci 2021; 22: 7207 等)。

以上のとおり、LCA は RP の類縁疾患であり、類似した臨床症状を示すことが多く、それぞれの定義は明確に区別されていない。また、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD の原因は、臨床診断名にかかわらず *RPE65* タンパク質の欠乏に起因する視覚サイクルの障害である。したがって、臨床診断名ではなく、原因遺伝子によって対象患者を選択することが重要と考える。

② LCA 以外の IRD 患者に対する本品の有効性の観点

301 試験では、「CLIA 認定検査機関による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」を選択基準に設定していたが、RP 及びその他の IRD に関連する臨床診断名に対する除外基準は設けていなかった。参考情報ではあるものの、301 試験の被験者 1 例（ ）の医療記録に RP の特徴が記載されており、また別の被験者（ ）は、前医により RP と診断されていた。両被験者とも、ベースラインから本品の 2 眼目投与 1 年後までの両眼 MLMT スコアの平均変化量は、臨床的に意味のある改善と考えられる 1 であった。

また、海外の製造販売後において、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による RP 患者に対し本品が投与され、投与 3 カ月後に FST、視力及び視野が改善し、忍容性は良好であったと報告されている（Yonsei Med J 2022; 63: 701-5）。

以上のとおり、本品の臨床試験及び製造販売後の情報から、臨床診断名が RP であった患者において本品の有効性が示唆されており、LCA 以外の IRD 患者に対しても本品の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者の臨床診断名は多様であり、それぞれの定義が明確に区別されていないことから、本品の作用機序を踏まえると、臨床診断名でなく原因遺伝子によって対象患者を選択することが重要とする申請者の説明は理解可能である。しかしながら、臨床診断名が LCA 以外の IRD 患者に対する本品の投与経験は非常に限られていることから、引き続き製造販売後における有効性及び安全性を情報収集することが適切であると考ええる。

7.R.5.2 患者が十分な生存網膜細胞を有することを確認する方法について

機構は、本品の＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞において、十分な生存網膜細胞を有する患者に投与する旨が規定されていることから、実臨床において患者が十分な生存網膜細胞を有すると診断する方法を情報提供することの必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

301 試験及び A11301 試験では、被験者集団を標準化するため、明確に定義された基準（7.1.1.3 表 25 及び 7.1.2.1 表 31 参照）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。

一方、実臨床では適切な検査項目が個々の患者により異なる場合があること（例：OCT では、患者が非協力的又は眼振が強い場合、簡便に検査を実施できない可能性がある）、また、検査技術が急速に進歩しており、将来より優れた検査方法が登場する可能性があること等から、明確な基準を一律に設けることは適切ではなく、網膜疾患に関する十分な専門知識を有する眼科医が、個々の患者の全般的な臨床評価を踏まえて、本品の治療によるベネフィットを得るために十分な生存網膜細胞の有無を判断することが最適であると考ええる。

また、本品の治療は、IRD を含む網膜疾患の診療及び治療に関する十分な専門的知識と経験を有し、かつ本品の適正使用に関する必要な説明を受けた医師が複数名在籍する施設で実施されることから、個々の患者に最適な方法で十分な生存網膜細胞の有無を評価し、本品の治療の適否を総合的に判断することが可能である。

以上を踏まえ、301 試験及び A11301 試験で実施した診断方法を添付文書に記載する必要はないと考える。なお、301 試験及び A11301 試験で用いた判断基準については、両試験の選択除外基準として資材等に掲載し、情報提供する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明は概ね理解可能であるが、301 試験及び A11301 試験の対象となった患者がどのような基準で十分な生存網膜細胞を有すると診断され組み入れられたのかについては、IRD 患者に対する本品投与の適否を判断する上で重要な情報であると考え。以上より、301 試験及び A11301 試験において設定されていた、十分な生存網膜細胞を有すると判断する基準を添付文書の「臨床成績」の項に記載し、情報提供する必要があると考える。また、個々の患者に応じて適切な検査を実施した上で、十分な生存網膜細胞の有無を判断する必要があると考えるため、その旨を「効能、効果又は性能に関連する使用上の注意」の項に記載する必要があると考える。

7.R.5.3 3 歳未満の小児に対する本品の投与について

申請者は、3 歳未満の小児に対する本品の投与について、以下のように説明している。

本品の臨床試験においては、投与手技が困難であることから 3 歳未満の被験者は除外されていた。しかしながら、近年、小児に対する網膜手術の器具や技術は進歩しており、手術手技により当該年齢群でのリスクが増加するとは現時点では考えられていない。

海外の製造販売後（20 年 月 日まで）において、3 歳未満の小児 2 例（2 歳、22 カ月、各 1 例）に対する本品の投与が報告されている。2 歳の 1 例において、2 眼目への本品投与から 3.5 カ月後と 7 カ月後に熱性痙攣が発現したが、いずれの事象も本品及び投与手技との関連は否定された。22 カ月の 1 例において、右眼投与後に網膜裂孔（本品との関連なし、投与手技との関連あり）、左眼投与後に硝子体混濁及び網膜沈着物（本品との関連あり、投与手技との関連なし）が発現したが、いずれも非重篤であり、網膜裂孔はレーザー光凝固術により、硝子体混濁及び網膜沈着物は無治療で消失した。一方、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が、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（Exp Eye Res 2008; 87: 415-26）。また、本品が 3 歳未満の小児へ投与された情報は限られている。以上から、添付文書の「4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用」の項において、「(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。」旨を注意喚起し、製造販売後調査等において、3 歳未満の小児への本品投与の情報を収集する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

3 歳未満の小児に対する本品の投与について、臨床試験では検討されていないが、海外の製造販売後に投与された報告があること、両アレル性 RPE65 遺伝子変異による網膜障害が進行する前の十分な生存網膜細胞が残っている早期の段階での投与が適切と判断される可能性があることから、3 歳未満の小児を投与対象から除外せず、臨床試験で検討されていないことを添付文書等で注意喚起した上で、製造販売後調査において安全性及び有効性について情報収集することは許容可能である。加えて、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旨について、添付文書等で情報提供することが適切と考える。

7.R.5.4 本品投与前に抗 AAV2 抗体価を確認することの要否について

機構は、本品投与前に抗 AAV2 抗体価を確認することの要否について説明を求め、申請者は以下のよう回答した。

以下に示す①～④の理由から、本品投与前に抗 AAV2 抗体の抗体価を確認する必要はないと考える。

- ① ベースライン（対照/本品群では投与前ベースライン時）時の抗 AAV2 抗体の有無別³⁵⁾の有効性について、301 試験の mITT 集団における、ベースライン（対照/本品群では投与前ベースライン時）から 2 眼目投与 1 年後までの両眼 MLMT スコアの変化量（平均値±標準偏差）は、抗体なし（15 例）で 2.2 ± 0.9 、抗体あり（14 例）で 1.6 ± 1.4 であり、「抗体あり」と比較して「抗体なし」で MLMT スコアがより改善した。一方、投与群別では、本品群は抗体なし（10 例）で 2.4 ± 1.0 、抗体あり（10 例）で 1.3 ± 0.8 、対照/本品群は抗体なし（5 例）で 1.8 ± 0.8 、抗体あり（4 例）で 2.5 ± 2.4 であり、本品群では「抗体あり」と比較し「抗体なし」で、対照/本品群では「抗体なし」と比較して「抗体あり」で MLMT スコアがより改善しており、一貫した傾向は認められなかった。また、抗 AAV2 抗体が検出可能であった被験者において、ベースライン時の抗 AAV2 抗体価と MLMT スコアの変化量との間に明らかな相関は認められなかった。
- ② ベースライン（対照/本品群では投与前ベースライン時）時の抗 AAV2 抗体の有無別の安全性について、301 試験の安全性解析対象集団における、本品の初回投与から 2 眼目投与 1 年後までの有害事象の発現状況を基に検討した。発現割合が 30%以上の有害事象は、抗体なし（15 例）では鼻咽頭炎、頭痛及び口腔咽頭痛（各 40.0%（6/15 例））、白血球増加症（33.3%（5/15 例））、抗体あり（14 例）では頭痛、悪心及び嘔吐（各 50.0%（7/14 例））、白血球増加症（42.9%（6/14 例））、発熱及び咳嗽（各 35.7%（5/14 例））であった。「抗体なし」に比べて「抗体あり」で発現割合が 20%以上高かった有害事象は、悪心及び嘔吐（抗体あり：50.0%（7/14 例）、抗体なし：20.0%（3/15 例）、以下、同順）、網膜裂孔（21.4%（3/14 例）、0%（0/15 例））であった。また、「抗体あり」に比べて「抗体なし」で発現割合が 20%以上高かった有害事象は、口腔咽頭痛（7.1%（1/14 例）、40.0%（6/15 例）、鼻咽頭炎（14.3%（2/14 例）、40.0%（6/15 例））であった。眼の事象である網膜裂孔の発現割合が、「抗体なし」に比べて「抗体あり」で 20%以上高かったが、いずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。いずれも本品との関連なし、投与手技との関連ありと判断された。症例数が少なく結果の解釈には限界があるものの、ベースライン時の抗 AAV2 抗体の有無別で、有害事象の発現状況が明らかに異なる傾向は認められなかった。
- ③ 本品は眼局所に投与する遺伝子治療用製品である。眼は免疫特権部位と考えられていることから（Nat Rev Immunol 2003; 3: 879-89）、全身性免疫反応が眼において作用する本品の有効性及び安全性に影響する可能性は低いと考えられる。なお、臨床試験において宿主免疫応答に関連する有害事象は認められなかった。
- ④ 本品は 2022 年 8 月末時点で 40 以上の国と地域で承認されているが、いずれの規制当局においても、本品投与前の抗 AAV2 抗体価の確認は必要ないと判断されている。

機構は、上記の申請者の説明を了承した。

³⁵⁾ ベースライン時の抗 AAV2 抗体が BQL（Below Quantification Limit：1.55 µg/mL 未満の場合を BQL とした）の場合を「抗体なし」、BQL 以外の場合を「抗体あり」とした。

7.R.6 用法及び用量又は使用方法について

本品の申請時の「用法及び用量又は使用方法」及び「用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意」は、以下のように設定されていた。

「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) /0.3 mL 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し、6 日以上あけること。

「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、回復するまでプレドニゾロンの投与を開始しないこと。
- (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が望ましい。
2 眼目のプレドニゾロンの開始は 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	プレドニゾロン 1 mg/kg/日（最大 40 mg/日）
本品投与後	4 日間（本品投与日を含む）	プレドニゾロン 1 mg/kg/日（最大 40 mg/日）
	その後 5 日間	プレドニゾロン 0.5 mg/kg/日（最大 20 mg/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 0.5 mg/kg/隔日（最大 20 mg/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、網膜下投与に際しては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の詳細は、製造販売業者が提供する調製及び手術マニュアルを参照すること。（「貯蔵方法及び有効期間等」の項参照）
 - 1) 本品はクラスⅡのバイオセーフティキャビネット内（安全キャビネット）で無菌的に調製すること。
 - 2) 凍結された製剤及び専用希釈液を室温にて解凍後、本品投与前の 4 時間以内に調製すること。解凍した製剤及び専用希釈液は再凍結しないこと。
 - 3) 決められた注射筒や針を使用し、手順に従って本品を調製すること。
 - 4) 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。
 - 5) 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。

- 6) 硝子体を切除し、中心窩から 2 mm 以上離れた位置に本品を投与することが望ましい。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
 - 7) 本品は、無菌的に投与すること。
 - 8) 本品の投与には、決められた網膜下投与カニューレ及びエクステンションチューブを使用し手順に従って投与すること。
 - 9) 網膜下にブレブ（bleb）が観察されるまで本品をゆっくり投与し、その後合計 0.3 mL を同様に投与すること。
 - 10) 術後は直ちに仰臥位を取らせること。
 - 11) 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。

機構は、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 本品の臨床的位置づけについて」の項、並びに以下に示す検討の結果、本品の「用法及び用量又は使用方法」及び「用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意」を以下のように記載整備した上で、設定することが適切であると判断した。

〔用法及び用量又は使用方法〕（下線部追加又は修正、取り消し線部削除）

通常、 1.5×10^{11} ベクターゲノム（vg）/0.3 mL 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＞（下線部追加又は修正、取り消し線部削除）

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、回復してからするまでプレドニゾロン及び本品の投与を行う開始しないこと。
- (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が望ましい。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 1 mg/kg/日（最大 40 mg/日）
本品投与後	4 日間（本品投与日を含む）	プレドニゾロン 1 mg/kg/日（最大 40 mg/日）
	その後 5 日間	プレドニゾロン 0.5 mg/kg/日（最大 20 mg/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 0.5 mg/kg/隔日（最大 20 mg/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、に際しては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調製及び手術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) 本品はクラス II のバイオセーフティキャビネット内（安全キャビネット）で無菌的に調製すること。~~
 - 2) 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、本品投与前の解凍から 4 時間以内に調製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。
 - ~~3) 決められた注射筒や針を使用し、手順に従って本品を調製すること。~~
 - 4) 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。
 - 5) 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。
 - 6) 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 2 mm 以上離れた位置に本品を投与することが望ましい。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
 - ~~7) 本品は、無菌的に投与すること。~~
 - ~~8) 本品の投与には、決められた網膜下投与カニューレ及びエクステンションチューブを使用し手順に従って投与すること。~~
 - 9) 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 0.3 mL を同様に投与すること。
 - 10) 術後は直ちに仰臥位を取らせること。
 - 11) 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。

7.R.6.1 本品の用法及び用量又は使用方法について

申請者は、本品の用法及び用量又は使用方法の設定根拠について、以下のように説明している。

本品の用法及び用量又は使用方法は、第 I 相試験（101 試験及び 102 試験）、並びに第 III 相試験（301 試験及び A11301 試験）の成績を基に設定した。

非臨床試験の結果、 1.5×10^{11} vg/150 μ L 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の発現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ことから、101 試験の用量は、 1.5×10^{10} vg/150 μ L、 4.8×10^{10} vg/150 μ L、 1.5×10^{11} vg/300 μ L の本品を片眼に単回網膜下投与とした。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に特段の差はなかった。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認められたが、用量コホート間で明確な用量反応性は認められなかった。3 用量のうち、高用量コホートの 300 μ L は低用量及び中用量コホートの 150 μ L と比べて、本品がより広範囲の網膜に行きわたることで、被験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、101 試験の継続試験である 102 試験と 301 試験では、 1.5×10^{11} vg/300 μ L 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の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と考えた。本品の片眼への投与後、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 AAV に対する免疫反応の増強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、1 眼目から 2 眼目の投与間隔を 6～18 日に設定した。

両アレル性 RPE65 遺伝子変異による日本人 IRD 患者を対象とした A11301 試験では、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/300 μ L を単回網膜下投与することとし、1 眼目から 2 眼目の投与間隔を 6～18 日と設定した。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用製品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患者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被験者数は非常に少なく、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。

以上のとおり、臨床試験成績を踏まえて、本品の推奨される用法及び用量又は使用方法を「通常、 1.5×10^{11} ベクターゲノム (vg) /0.3 mL 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し、6 日以上あけること。」と設定することが適切と判断した。

なお、1 眼目から 2 眼目の投与間隔を 6 日間以上とした根拠は、301 試験及び A11301 試験で 6～18 日の投与間隔が設定されたこと、副腎皮質ステロイドの投与期間を短くすること、1 眼目と 2 眼目で視機能が異なる期間を短くすることである。一方、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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は概ね了承可能である。ただし、用法について、「短い投与間隔で実施し」と「6 日以上あけること」が相反していると考えられるため、記載整備することが適切と考える。また、臨床試験で設定されていた本品の投与間隔について、添付文書の「臨床成績」の項に記載し、情報提供することが適切と考える。

7.R.6.2 副腎皮質ステロイドの投与について

申請者は、本品投与前後の経口副腎皮質ステロイドの投与について、以下のように説明している。

本品が投与された臨床試験において、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結果、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、臨床試験と同様の用法・用量で、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旨を＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞に記載する。

機構は、上記の申請者の説明を了承した。

7.R.6.3 同一眼における再投与について

機構は、同一眼への本品の再投与の可否について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

これまでに臨床試験及び海外の製造販売後において本品が同一眼に再投与された患者は認められておらず、同一眼への本品の再投与は推奨されない。しかしながら、[用法及び用量又は使用方法]において、本品の投与は単回投与であることが明記されること、本品の治療は IRD を含む網膜疾患の診療及び治療に関する十分な専門的知識と経験を有する医師に限定され、本品の適正使用に関する説明が十分に行われることから、本品の再投与を推奨しない旨を添付文書に記載する必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

機構は、臨床試験及び海外の製造販売後において本品を同一眼に再投与した経験はなく、再投与時の有効性及び安全性は不明であること、本品投与に関連するリスクがあることから、同一眼への再投与は推奨されないと考える。また、適切に注意喚起を行う観点から、同一眼に本品を再投与しないことについては[用法及び用量又は使用方法]において明記することが必要と考える。

8. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略

申請者は、本品の製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

本品の製造販売後には、国内 A11301 試験の継続に加えて、使用実態下における本品の安全性及び有効性を検討することを目的に、本品が投与されたすべての患者を対象とする製造販売後調査を計画している。なお、本調査は、本邦のみならず、欧州等で共通に実施する長期観察の調査（調査名：A12401 試験）の一部として実施する。

安全性の検討事項については、臨床試験及び海外の製造販売後において認められた有害事象の発現状況等を踏まえ、本品の製造販売後に発現が予想されるリスクとして「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」及び「進行性網脈絡膜萎縮による視力喪失」を設定する。加えて、本品の不足している情報として「妊婦又は授乳婦への投与」、「3 歳未満の小児への投与」及び「長期安全性」を設定する。

調査予定症例数については、製造販売後の本品の予想使用患者数を考慮し、15 例と設定した。

観察期間については、本調査の各検討事項を評価するため、本品投与から 5 年間で予定している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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ことから、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として、本品の製造販売後には本品が投与された全症例を対象とした製造販売後調査を実施し情報収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

安全性の検討事項及び観察期間については、申請者の提案のとおり設定することは受入れ可能と考える。また、調査予定症例数については、目標症例数である 15 例の登録を達成した場合でも新規患者の登録は継続し、可能な限り多くの安全性情報を収集できるようにする必要があると考えるが、詳細については専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

9. カルタヘナ法第四条に基づく遺伝子組換え生物等の第一種使用等に関する規程への対応について

本品の使用は、カルタヘナ法第四条に基づく遺伝子組換え生物等の第一種使用等に該当し、同法同条に基づき、遺伝子組換え生物等の第一種使用等に関する規程について承認を取得している（承認番号：22-36V-0013）。

10. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

10.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

10.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

11. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の「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」に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。したがって、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD に対する新たな治療の選択肢として、本品を臨床現場に提供する意義はあると考える。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本品目を製造販売承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和 5 年 5 月 9 日

申請品目

〔販 売 名〕	ルクスターナ注
〔一般的名称〕	ボレチゲン ネパールボベク
〔申 請 者〕	ノバルティスファーマ株式会社
〔申請年月日〕	令和 4 年 9 月 30 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による外国人 IRD 患者を対象とした 301 試験において、主要評価項目である両眼 MLMT スコアについて投与群間で統計学的に有意な差が認められたこと、副次評価項目である FST について本品群で対照群と比較して改善する傾向が確認されたこと、並びに両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による日本人 IRD 患者を対象とした A11301 試験において、主要評価項目である FST について有効性が期待できる結果が得られたこと等から、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD に対する本品の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本品投与時に特に注意を要する有害事象は、投与手技に関連する眼の有害事象（白内障、眼圧上昇、黄斑部疾患、網膜裂孔及び網膜剥離、投与手技に関連する眼内炎又は眼内感染症、進行性網脈絡膜萎縮による視力喪失）であり、本品の投与にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。一方で、本品と関連ありと判断された重大な安全性上の懸念は認められていないことを踏まえ、本品の投与にあたって、上記の有害事象の発現に対応できる十分な設備の整った医療施設において、網膜下手術について十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本品は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 効能、効果又は性能について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 効能、効果又は性能について」の項における検討の結果、[効能、効果又は性能]及び<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>の項は、審査報告（1）の当該項に記載のとおり設定することが適切と判断した。また、301 試験及び A11301 試験において設定されていた、十分な生存網膜細胞を有すると判断する基準については、添付文書の[臨床成績]の項に記載し、情報提供する必要があると判断した。

専門協議において、専門委員からは以下の意見が出された。

- 機構の判断は概ね支持できるが、301 試験及び A11301 試験において設定されていた、十分な生存網膜細胞を有すると判断する基準は3歳以上の患者を対象としたものであり、本品の適用対象としては3歳未満の小児も含まれることから、一律に当該基準を参照することが適切でない場合も考えられる。添付文書及び資材においては、臨床試験での基準は情報提供にとどめ、担当医が適切に判断できるようにする必要があると考える。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、添付文書及び資材においては臨床試験での基準は情報提供にとどめ、担当医が適切に判断することができるように周知すること、並びに[効能、効果又は性能]及び<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>の項を以下のように設定することを申請者に求め、申請者は適切に対応したためこれを了承した。

[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。

1.4 用法及び用量又は使用方法について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 用法及び用量又は使用方法について」の項における検討の結果、本品の[用法及び用量又は使用方法]及び<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>の項は、審査報告（1）の当該項に記載のとおり、以下のように設定することが適切であると判断した。

[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) /0.3 mL 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 1 mg/kg/日（最大 40 mg/日）
本品投与後	4 日間（本品投与日を含む）	プレドニゾロン 1 mg/kg/日（最大 40 mg/日）
	その後 5 日間	プレドニゾロン 0.5 mg/kg/日（最大 20 mg/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 0.5 mg/kg/隔日（最大 20 mg/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 2 mm 以上離れた位置に投与することが望ましい。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
 - 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 0.3 mL 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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記のように〔用法及び用量又は使用方法〕及びく用法及び用量又は使用方法に関連する使

用上の注意>の項を設定するよう申請者に求め、申請者は適切に対応したためこれを了承した。

1.5 製造販売後調査計画（案）について

製造販売後調査計画について、申請時には、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て、本品が投与された全例を対象とする、調査予定症例数 15 例、観察期間を 5 年間とする製造販売後調査計画案が提示されていた。

機構は、審査報告（1）の「8. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略」の項における検討の結果、調査予定症例数については、目標症例数である 15 例の登録を達成した場合でも新規患者の登録は継続し、可能な限り多くの安全性情報を収集できるようにする必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、専門協議での議論の結果を踏まえて製造販売後調査計画を整備するよう申請者に求め、申請者より表 47 に示す製造販売後調査計画の骨子（案）が提出されたため、これを了承した。

表 47 製造販売後調査計画の骨子（案）

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
調査方法	全例調査方式
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

1.6 その他

1.6.1 指定再生医療等製品への指定について

機構は、「生物由来製品及び特定生物由来製品並びに指定再生医療等製品の指定に関する考え方について」（平成 26 年 11 月 5 日付け薬食審査発 1105 第 1 号及び薬食機参発 1105 第 2 号）に基づき、本品の製造に用いられるヒト・動物由来成分に起因する外来性感感染性物質のリスクは極めて小さいこと、開放系で使用される場合の感染伝播のリスクは極めて小さいことから、指定再生医療等製品としての指定は不要と判断した。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
54	26	硝子体液を培養した結果、 <i>Staphylococcus epidermidis</i> 陽性であった。本事象は処置により消失したが、ステロイドデポ治療による眼圧上昇に起因する視神経萎縮、ステロイドデポ治療及び眼圧上昇に対する濾過手術（線維柱帯切除）に起因する白内障が <u>残存</u> した。そ	硝子体液を培養した結果、 <i>Staphylococcus epidermidis</i> 陽性であった。本事象は処置により消失したが、ステロイドデポ治療による眼圧上昇に起因する視神経萎縮、ステロイドデポ治療及び眼圧上昇に対する濾過手術（線維柱帯切除）に起因する白内障が <u>発現</u> した。視

	他の 301 試験に発現した事象は、いずれも後遺症なく消失した。	神経萎縮は継続中だが、白内障は後遺症なく消失した。その他の 301 試験に発現した事象は、いずれも後遺症なく消失した。
--	---	--

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法で、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施されるのであれば、本品を承認して差し支えないと判断する。本品は、希少疾病用再生医療等製品であることから再審査期間は 10 年が適当であり、指定再生医療等製品への指定は不要と判断する。

〔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) /0.3 mL 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。

〔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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AAV	adeno-associated virus	アデノ随伴ウイルス
BAV	bovine adenovirus	ウシアデノウイルス
BGH	bovine growth hormone	ウシ成長ホルモン
BPV	bovine parvovirus	ウシパルボウイルス
BSE	bovine spongiform encephalopathy	牛海綿状脳症
BT	bluetongue virus	ブルータングウイルス
BT 細胞		ウシ鼻甲介細胞
BVDV	bovine viral diarrhea virus	ウシウイルス性下痢ウイルス
CBA	chicken beta actin	ニワトリ β -アクチン
cDNA	complementary DNA	相補的 DNA
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	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
EBV	Epstein-Barr virus	エプスタイン バール ウイルス
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
EOP	end of production cell	製造終了後細胞
ERG	electroretinography	網膜電図検査
ETDRS	early treatment diabetic retinopathy study	—
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FBS	fetal bovine serum	ウシ胎児血清
FDA	US Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FST	full-field light sensitivity threshold	—
gDNA	genomic DNA	ゲノム DNA
HAV	hepatitis A virus	A 型肝炎ウイルス
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HEK293 細胞	human embryonic kidney 293	ヒト胎児腎細胞由来細胞 293
HeLa 細胞		ヒト子宮頸癌細胞
HHV	human herpes virus	ヒトヘルペスウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HSV	herpes simplex virus	単純ヘルペスウイルス
HTLV	human T-cell leukemia virus	ヒト T 細胞白血病ウイルス
IFN- γ	interferon-gamma	インターフェロンガンマ
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	—
LCA	Leber Congenital Amaurosis	レーベル先天黒内障
LOD	limit of detection	検出限界
logMAR	logarithmic minimum angle of resolution	最小分離閾の視角の対数値 眼がかろうじて判別できる 2 点が眼に対してな す角 θ である最小視角 (分) の対数値
LOQ	limit of quantification	定量限界
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬品用語集
mITT	modified intention-to-treat	—
MLMT	multi-luminance mobility test	—
MRC-5 細胞		ヒト胎児肺線維芽細胞
MTVS 試験	Mobility Test Validation Study	
OCT	optical coherence tomography	光干渉断層撮影法
PAV	porcine adenovirus	ブタアデノウイルス
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
PCV	porcine circovirus	ブタサーコウイルス
■	■	■
PNQ	positive non-quantitative	非定量的
PPV	porcine parvovirus	ブタパルボウイルス
PT	preferred term	基本語
PT-1	porcine testis cells	—
PVB19	parvovirus B19	ヒトパルボウイルス B19
qPCR	quantitative polymerase chain reaction	定量的 PCR
RABV	rabies virus	狂犬病ウイルス
rcAAV	replication competent AAV	複製可能なアデノ随伴ウイルス
Reo	reo virus	レオウイルス
RP	retinitis pigmentosa	網膜色素変性症
RPE	retinal pigment epithelium	網膜色素上皮
RSV	respiratory syncytial virus	RS ウイルス
■	■	■
SFV	simian foamy virus	シミアンフォーミーウイルス
SOC	system organ class	器官別大分類
Spark 社	Spark Therapeutics, Inc.	—
SRV	simian retrovirus	シミアンレトロウイルス
STLV	simian T-lymphotropic virus	サル T 細胞白血病ウイルス
SV40	simian virus 40	シミアンウイルス 40
■	■	■
TGEV	transmissible gastroenteritis virus	伝染性胃腸炎ウイルス
Vero 細胞		アフリカミドリザル腎臓上皮細胞
vg	vector genome	ベクターゲノム
WHO	World Health Organization	世界保健機関
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
承認申請		製造販売承認申請
本品		ルクスターナ注