

## ルクスターナ注に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、  
ノバルティスファーマ株式会社にあります。  
当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を  
利用することはできません。

ノバルティスファーマ株式会社

「起源又は発見の経緯及び開発の経緯」等の資料

## **1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯**

## 目 次

目 次 .....	2
1 起原又は発見の経緯 .....	3
2 開発の経緯 .....	3

## 1 起原又は発見の経緯

起原又は発見の経緯は「2.5 臨床に関する概括評価」参照。

## 2 開発の経緯

開発の経緯図を [Figure 2-1](#) に示す。

Figure 2-1 開発の経緯図

試験項目			年	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
品質 原薬	物理的・化学的性質	外国/物理的・化学的性質に関する試験																			
	規格及び試験方法	外国/規格試験方法																			
	安定性	外国/安定性試験																			
品質 製剤・専用希釈液	規格及び試験方法	外国/規格試験方法																			
	安定性	外国/安定性試験																			
薬理	効力を裏付ける試験	外国/ <i>In vitro</i> 薬理試験																			
毒性	単回	外国/ビーグル犬、網膜下又は硝子体内、片眼、3週間																			
		外国/ビーグル犬、網膜下又は硝子体内、片眼、3ヵ月																			
		外国/カニクイザル、網膜下、片眼又は両眼、3ヵ月																			
臨床	第I相 非盲検 用量コホート漸増 非対照 first-in-human	外国/I01試験																			
	第I相 非盲検 非対照	外国/I02試験																			
	第III相 非盲検 ランダム化 無治療比較対照	外国/301試験																			
	第III相 非盲検 非対照	国内/A11301試験																			

評価資料のみ

## **1.6 外国における使用状況等に関する資料**

## 目 次

目 次 .....	2
1 外国における使用状況等 .....	3
2 外国の添付文書等の概要 .....	3
2.1 米国の添付文書 .....	3
2.2 EU 共通の添付文書 .....	14



## 1 外国における使用状況等

本品は、欧州（2018年11月22日承認）及び米国（2017年12月19日承認）で承認され、2022年8月時点で40以上の国又は地域で承認されている。

## 2 外国の添付文書等の概要

ノバルティス社の企業中核データシート [Core Data Sheet (CDS)] (ver. 1.1 : 2022年11月1日作成)、米国の添付文書（2022年5月改訂版）及びEU共通の添付文書（2022年8月改訂版）の概要（和訳）を以下に示す。

### 2.1 米国の添付文書

1項～8.5項の和訳を以下に示す。

#### 販売名

LUXTURNA (voretigene neparvovec-rzyl) intraocular suspension for subretinal injection

#### 1 効能・効果

LUXTURNA (voretigene neparvovec-rzyl) は、アデノ随伴性ウイルスベクターを用いた遺伝子治療であり、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による網膜ジストロフィーと診断された患者の治療を適応とする。

治療担当医師により生存網膜細胞を有すると判断された患者でなければならない。

#### 2 用法・用量

網膜下注射のみ

##### 2.1 用量

- LUXTURNA の各眼に対する推奨用量は  $1.5 \times 10^{11}$  ベクターゲノム (vg) /0.3 mL とし、網膜下注射により投与する。
- 各眼への網膜下投与は別々の日に、短い投与間隔で実施する。ただし、6日以上の間隔をあけること。
- プレドニゾン 1 mg/kg/日（最大値 40 mg/日）と同等用量の経口副腎皮質ステロイドを1日1回、計7日間（1眼目に本品を投与する3日前から開始）全身投与した後、10日間かけて漸減すること。2眼目に LUXTURNA を投与する場合も、同一の副腎皮質ステロイドの用法・用量を適用する。予定された2眼目の LUXTURNA 投与の3日前までに、1眼目の LUXTURNA 投与後の副腎皮質ステロイド漸減が完了していない場合は、2眼目の副腎皮質ステロイドの用法・用量を1眼目の副腎皮質ステロイド漸減に適用する。

## 2.2 調製

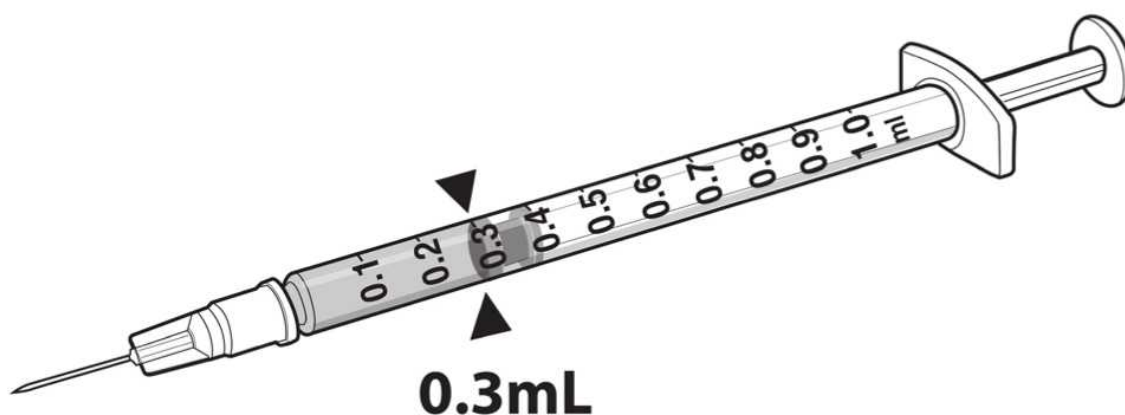
LUXTURNA は、無菌状態の垂直層流型のクラス II バイオセーフティキャビネット (BSC) 内で、投与前 4 時間以内に無菌的に調製すること。希釈及び投与用シリンジの調製に必要な品目を以下に示す。

- 単回投与用 Luxturna バイアル 1 本
- 希釈液バイアル 2 本
- 滅菌済み 3 mL シリンジ 1 本
- 滅菌済み 20G 1 インチ注射針 1 本
- 滅菌済み 1 mL シリンジ 3 本
- 滅菌済み 27G 1/2 インチ注射針 3 本
- 滅菌済みシリンジキャップ 2 個
- 滅菌済みの空の 10 mL ガラスバイアル 1 本
- 滅菌済みユーティリティドレープ 1 枚
- 滅菌済みプラスチックバッグ 1 枚
- 投与シリンジ用の滅菌ラベル 2 枚
- 滅菌済み無地ラベル 1 枚
- 滅菌済みスキンマーカー 1 本

### *LUXTURNA の希釈*

1. 単回投与用 LUXTURNA バイアル 1 本及び希釈液バイアル 2 本を室温で解凍する。
2. 解凍した希釈液バイアルを約 5 回穏やかに反転させて、希釈液を混合する。
3. 希釈液バイアルの状態を点検する。粒子状物質、混濁、又は変色が視認される場合は、当該バイアルを使用せずに、新しい希釈液バイアルを使用すること。
4. 滅菌済み 3 mL シリンジ、滅菌済み 20G 1 インチ注射針、及び滅菌済みの空の 10 mL ガラスバイアルを用意する。
5. 20G 1 インチ注射針を取り付けた 3 mL シリンジを用いて、2.7 mL の希釈液を 10 mL ガラスバイアルに移す。注射針及びシリンジは適切な容器に廃棄すること。
6. 解凍した単回投与用 LUXTURNA バイアルを約 5 回穏やかに反転させて、薬剤を混合する。
7. 単回投与用 LUXTURNA バイアルの状態を確認する。粒子状物質、混濁、又は変色が認められた場合は、当該バイアルを使用せずに、新しい単回投与用 LUXTURNA バイアルを使用する。
8. LUXTURNA 0.3 mL を滅菌済み 27G 1/2 インチ注射針で滅菌済み 1 mL シリンジに吸引する (図 1)。

図1 LUXTURNA 0.3 mL を吸引したシリンジ



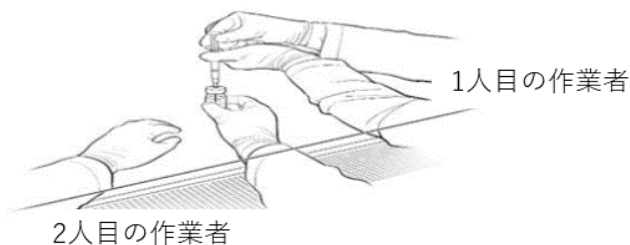
9. 手順 5 で希釈液 2.7 mL を入れたガラスバイアルに LUXTURNA 0.3 mL を移す。10 mL ガラスバイアルを約 5 回穏やかに反転させて、溶液を混合する。
10. 滅菌済み無地ラベル及び滅菌済みスキンマーカを用いて「希釈済み LUXTURNA」と記載したラベルを希釈済み LUXTURNA を充填した 10 mL ガラスバイアルに貼付する。
11. 「希釈済み LUXTURNA」とラベル表示されたガラスバイアル及び滅菌済みスキンマーカ以外のすべての物品を BSC から取り出す。
12. 次の手順に進む前に BSC を再消毒し、ガラスバイアル及び滅菌済みマーカを BSC の左側に置く。

#### LUXTURNA 注射剤の調製

シリンジの滅菌状態を保持するには、「希釈済み LUXTURNA」とラベル表示された 10 mL ガラスバイアルの溶液を滅菌済み 1 mL シリンジ 2 本に移す際に 2 名の作業者を必要とする。

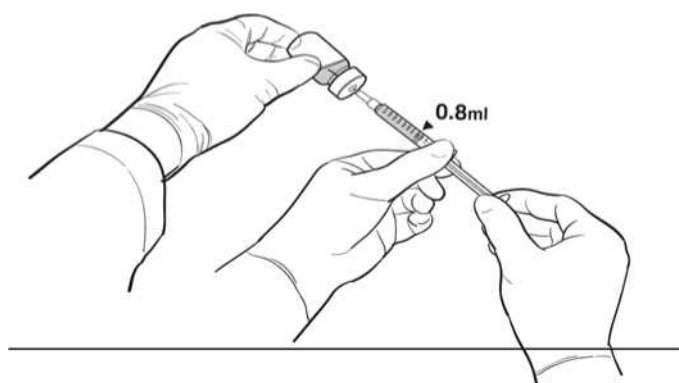
13. 滅菌済みユーティリティドレープ 1 枚、滅菌済みポリ袋 1 枚、及び滅菌済みラベル 2 枚を BSC 内に置く。
14. 滅菌済みドレープを、1 人目の作業者の近くの消毒済み BSC の右側に、希釈済み LUXTURNA から離して置く。
15. 2 人目の作業者は BSC の中の 1 mL シリンジ 2 本、27G 1/2 インチ注射針 2 本、シリンジキャップ 2 個を開封し、1 人目の作業者がこれらの資材を無菌状態の表面以外に触れないで滅菌済みドレープの上に移すことができるようにする。
16. 2 人目の作業者は新しい滅菌済み手袋に交換し、1 人目の作業者の左側に立つ又は座る。2 人目の作業者は、希釈済み LUXTURNA の入った 10 mL ガラスバイアルを支え持つ (図 2 a)。

図 2 a LUXTURNA シリンジ調製時の作業者の最初の位置



17. 2 人目の作業者が 10 mL ガラスバイアルを支え持つ間に、1 人目の作業者は滅菌済み 27G 1/2 インチ注射針を用いて希釈済み LUXTURNA 0.8 mL を滅菌済み 1 mL シリンジに吸引する。注射針を挿入した後に 2 人目の作業者は、1 人目の作業者が 10 mL ガラスバイアルに触れずに 0.8 mL を吸引できるように、10 mL ガラスバイアルを反転させる（図 2 b）。

図 2 b LUXTURNA シリンジ調製時の 2 人目の作業者の位置



18. 1 人目の作業者は注射針を外して、滅菌済みシリンジに滅菌済みキャップを取り付ける。適切な容器にこの注射針を廃棄し、投与用シリンジに滅菌済みラベルを貼付する。
19. 1 人目の作業者は手順 17 及び 18 を繰り返す、投与用シリンジを計 2 本調製する。1 本目のシリンジに「希釈済み LUXTURNA」、2 本目のシリンジに「予備用希釈済み LUXTURNA」とマーカで記載したラベルを貼付する。2 本目のシリンジは、外科医が網膜下投与手順を実施する際の予備とする。予備用シリンジは、使用されなかった場合は手術後に廃棄する。
20. 両方のシリンジを点検する。粒子状物質、混濁、又は変色が視認される場合は使用しないこと。
21. 目視で確認した後、シリンジを滅菌済みプラスチックバッグに入れ、密封する。

22. 室温で手術室へ運ぶために、希釈済み LUXTURNA が入ったシリンジを入れた密封した滅菌済みプラスチックバッグを適切な 2 次容器（例：硬質プラスチック製クーラーボックス）に入れる。

## 2.3 投与

LUXTURNA は、眼内手術の経験を有する外科医が無菌的に管理された手術室で投与すること。投与には、希釈済み LUXTURNA が充填されたシリンジに加えて、以下の資材が必要である。

- 内径 41 ゲージのポリアミド製マイクロチップを用いた網膜下投与カニューレ。
- ポリ塩化ビニル製の内径 1.4 mm 以下、長さ 6 インチ（15.2 cm）以下の延長チューブ。

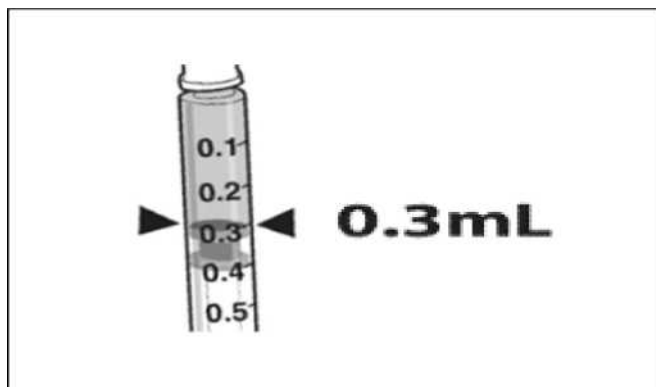
図 3 投与装置一式



網膜下投与時には以下の手順に従う。

1. LUXTURNA が使用可能であることを確認した後、患者の瞳孔を開き、十分な麻酔を行う。
2. 術前に結膜、角膜、及び眼瞼に広域局所抗菌剤を投与する。
3. 投与前に LUXTURNA の状態を点検する。粒子状物質、混濁、又は変色が視認される場合は、当該薬を使用しないこと。
4. 希釈済み LUXTURNA を充填したシリンジを延長チューブ及び網膜下投与カニューレに接続する。プライミング量が過剰にならないように、延長チューブの長さ 15.2 cm 以下、内径 1.4 mm 以下とする。延長チューブ及び網膜下投与カニューレを経由して LUXTURNA をゆっくりと投与し、気泡を除去する。
5. プランジャーチップを 0.3 mL の目盛りの線に合わせて、注射用シリンジ内の利用可能な薬剂量を確認する（図 4）。

図 4 LUXTURNA 投与量



6. 硝子体切除術の終了後、投与対象部位を特定する。網膜下投与カニューレを毛様体扁平部から挿入する。（図 5 a）
7. 直接視診しながら、網膜下投与カニューレの先端を網膜表面に接触させる。注射部位は中心窩から 2 mm 以上離れた上方の血管アーケードに沿った部位が望ましく（図 5b）、網膜血管との接触、並びに高度な萎縮や網膜内の色素移動等の病理学的特徴がみられる部位との接触を避ける。網膜下に最初のブレイブが認められるまで LUXTURNA を少しずつゆっくりと投与する。その後、全量 0.3 mL が注入されるまで、残りの分量をゆっくりと投与する。

図 5a 毛様体扁平部から挿入する網膜下投与カニューレ

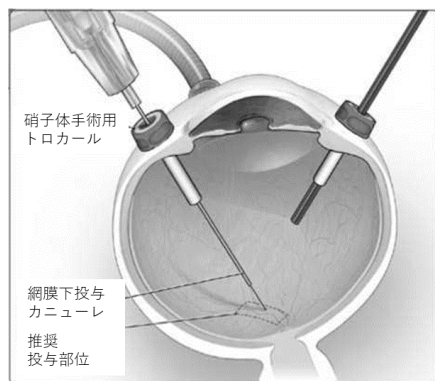
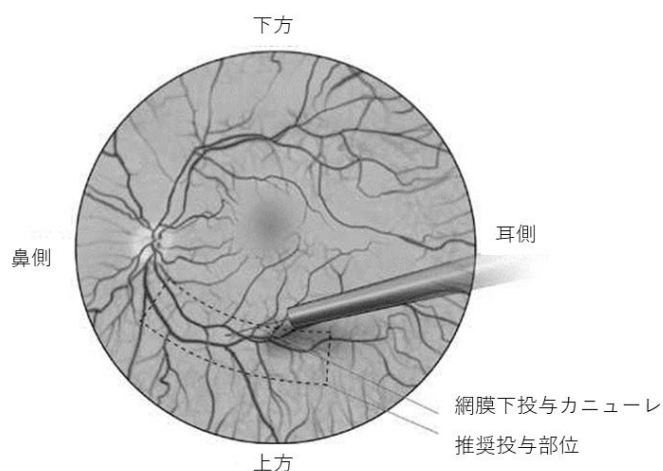


図 5b 推奨投与部位に置かれた網膜下投与カニューレの先端（外科医の視点）



8. 投与完了後、眼から網膜下投与カニューレを取り外す。
9. 投与後、未使用の薬剤はすべて廃棄すること。製品の取扱い及び廃棄に適用される各国のバイオ医薬品安全性ガイドラインに従って、予備用シリンジを廃棄する。
10. 網膜下投与で生じた網膜切開部の付近で液の排出に注意しながら、液空気置換を実施する。
11. 術後、直ちに仰臥位を取らせる。
12. 退院時に、可能な限り 24 時間は仰臥位で安静にするよう患者を指導すること。

### 3 剤形・含量

LUXTURNA は網膜下注射用濃縮液で、採取可能分量 0.5 mL を単回投与用 2 mL バイアルで提供する。提供される濃度 ( $5 \times 10^{12}$  vg/mL) を投与前に 1:10 に希釈する必要がある。希釈液は 2 mL バイアル 2 本で提供する。

### 4 禁忌

なし

### 5 警告及び使用上の注意

#### 5.1 眼内炎

眼内の外科的処置又は注射の後に、眼内炎があらわれることがある。LUXTURNA を投与する際、適切な無菌的注入法を用いること。注射後は、感染症が生じた場合に早期に治療できるよう患者を観察する。感染症又は炎症の徴候又は症状がみられた場合は直ちに報告するよう患者を指導する。

## 5.2 永続的な視力低下

網膜下投与により、永続的な視力低下があらわれることがある。視覚障害について患者を観察する。

## 5.3 網膜異常

網膜下投与中又は投与後に、黄斑円孔、中心窩の菲薄化、中心窩機能の低下、中心窩裂開、網脈絡膜萎縮及び網膜出血等の網膜異常があらわれることがある。これらの網膜異常を観察し、適切に管理する。中心窩の付近での LUXTURN A の投与を避けること。〔用法・用量 (2.3) 参照〕

硝子体切除術の実施中又は実施後に、網膜裂孔、網膜上膜、又は網膜剥離の網膜異常があらわれることがある。これらの網膜異常を早期に治療できるように、投与中及び投与後に患者を観察する。網膜裂孔及び／又は網膜剥離の徴候又は症状がみられた場合は直ちに報告するよう患者を指導する。

## 5.4 眼圧上昇

LUXTURN A の網膜下投与後に、眼圧上昇があらわれることがある。眼圧を適切に観察及び管理する。

## 5.5 眼内気泡の拡大

LUXTURN A の投与により眼内に生じた気泡が完全に消失するまで、飛行機の搭乗、高地への旅行、又はスキューバダイビングを避けるよう患者を指導する。気泡が消失するまで投与後 1 週間以上を要することがある。気泡が残っている状態で高度が変化すると、不可逆的な視力喪失を引き起こすことがある。眼科検査で気泡の消失を確認する。

## 5.6 白内障

LUXTURN A の網膜下投与、特に硝子体切除術では、白内障の発現及び／又は進行の頻度が増加する。

# 6 副作用

最も高頻度に認められた副作用（発現率 5% 超）は、結膜充血、白内障、眼圧上昇、網膜裂孔、角膜縁凹窩（角膜実質の菲薄化）、黄斑円孔、網膜下沈着物、眼の炎症、眼刺激、眼痛、及び黄斑症（黄斑表面の皺）であった。

## 6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験はさまざまな条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を他の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。



本セクションに示す安全性データは、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による網膜ジストロフィーが確認された被験者 41 名（81 眼）を対象とした 2 つの臨床試験での LUXTURN A への曝露を反映している。41 名中 40 名の被験者の各眼に LUXTURN A を逐次的に網膜下投与した。1 名は片眼のみに投与された。81 眼中 72 眼に対して LUXTURN A の推奨用量  $1.5 \times 10^{11}$  vg が投与され、9 眼には低用量の LUXTURN A が投与された。Study 1（ $n = 12$ ）は、安全性を検討する非遮蔽、用量探索試験であった。Study 2（ $n = 29$ ）は、有効性及び安全性を検討する非遮蔽、無作為化、比較対照試験であった [臨床成績 (14) 参照]。被験者 41 名の平均年齢は 17 歳（範囲：4～44 歳）であった。41 名中 25 名（61%）が 18 歳未満の小児であり、23 名（56%）が女性であった。

眼の副作用は 27 名（66%）で認められ、投与眼数は 46 眼（57%）であった。Study 1 及び Study 2 の全被験者に発現した副作用を表 1 に示す。副作用は、voretigene neparvovec-rzyl、網膜下投与手技、副腎皮質ステロイドの併用、又はこれらの手技と voretigene neparvovec-rzyl の組合せと関連していた可能性がある。

**表 1 LUXTURN A 投与後に発現した眼の副作用（N = 41）**

副作用	被験者数（n=41）	投与眼数（n=81）
すべての眼の副作用	27（66%）	46（57%）
結膜充血	9（22%）	9（11%）
白内障	8（20%）	15（19%）
眼圧上昇	6（15%）	8（10%）
網膜裂孔	4（10%）	4（5%）
角膜縁凹窩（角膜実質の菲薄化）	3（7%）	3（4%）
黄斑円孔	3（7%）	3（4%）
網膜下沈着物*	3（7%）	3（4%）
眼の炎症	2（5%）	4（5%）
眼刺激	2（5%）	2（2%）
眼痛	2（5%）	2（2%）
黄斑症（黄斑表面の皺）	2（5%）	3（4%）
中心窩の菲薄化及び中心窩機能の喪失	1（2%）	2（2%）
眼内炎	1（2%）	1（1%）
中心窩裂開（黄斑中心部の網膜層の剥離）	1（2%）	1（1%）
網膜出血	1（2%）	1（1%）

\*投与 1～6 日後に無症候性の網膜下沈着物が網膜注射部位の下方に一過性の発現

#### 免疫原性

Study 1 及び Study 2 で検討したすべての用量で、免疫反応及び眼以外の曝露は軽度であった。Study 1（ $n = 12$ ）では、両眼への網膜下投与の間隔は 1.7～4.6 年であった。Study 2 では、両眼への網膜下投与の間隔は 7～14 日であった。AAV2 又は *RPE65* のいずれに対しても、臨床的に意義のある細胞傷害性 T 細胞応答を示した被験者はいなかった。

LUXTURN A の各眼への網膜下投与の前後に副腎皮質ステロイドを全身投与した。副腎皮質ステロイドにより、ベクターカプシド [アデノ随伴ウイルス血清型 2 (AAV2) ベクター] 又は導

入遺伝子産物〔レチノイドイソメロヒドロラーゼ RPE65〕に対する潜在的な免疫反応が低下した可能性がある。

## 6.2 市販後の経験

承認後の使用において、以下の副作用が認められている。これらの副作用は自発報告であるため、発現頻度を確実に推定することや薬物曝露との因果関係を確立することは必ずしも可能ではない。

眼障害:網脈絡膜萎縮（網膜変性、網膜色素脱失、及び注射部位萎縮としても報告されている）

## 8 特別な患者集団への投与

### 8.1 妊婦

#### リスクの概要

妊婦を対象とした LUXTURNA の適切な比較対照試験は実施されていない。動物を用いた LUXTURNA の生殖毒性試験は実施されていない。米国の一般集団で、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%である。

### 8.2 授乳婦

#### リスクの概要

LUXTURNA のヒト乳汁中への移行、授乳中の乳児への影響、又は乳汁産生への影響に関する情報はない。授乳による（乳児の）発達や健康上のベネフィットを考慮するとともに、母親の LUXTURNA の臨床上の必要性及び授乳中の乳児に対する LUXTURNA の潜在的な有害作用も考慮する。

### 8.3 生殖能を有する女性及び男性

受胎能に及ぼす LUXTURNA の影響を検討することを目的とした非臨床試験及び臨床試験は実施されなかった。

### 8.4 小児等への投与

生後 12 ヶ月未満の患者に対する LUXTURNA 投与は、当該患者の網膜細胞が増殖中のため、細胞増殖中に LUXTURNA が希釈・消失する可能性があるため推奨しない。

小児患者での LUXTURNA の安全性及び有効性は確立している。LUXTURNA の投与は、両アレル性 RPE65 遺伝子変異による網膜ジストロフィーの小児患者 25 名を組み入れた試験 1 及び試験 2 によって裏付けられている〔臨床試験 (14) 参照〕。年齢別では、小児（4～12 歳未満）21 名、青少年（12～17 歳未満）4 名であった。安全性について年齢の部分集団間に有意差はみられなかった。

## 8.5 高齢者への投与

高齢の患者での LUXTURNA の安全性及び有効性は確立していない。本適応症を対象とする LUXTURNA の臨床試験では、65 歳以上の患者は組み入れられなかった。

## 2.2 EU 共通の添付文書

1 項～4.9 項の和訳を以下に示す。

### 1 販売名

Luxturna 5 x 10<sup>12</sup> vector genomes/mL concentrate and solvent for solution for injection

### 2 組成・成分

#### 2.1 概略

Voretigene neparvovec は、アデノ随伴ウイルスベクター血清型 2 (AAV2) カプシドを介してヒト網膜色素上皮 65 kDa タンパク質 (hRPE 65) cDNA を網膜に送達する遺伝子導入ベクターである。Voretigene neparvovec は、遺伝子組換え技術を用いて作製され、自然発生する AAV に由来する。

#### 2.2 組成・成分

濃縮液 1 mL あたり 5 × 10<sup>12</sup> ベクターゲノム (vg) が含まれる。

Luxturna の単回投与用 2 mL バイアルには、採取可能な濃縮液 0.5 mL が含まれており、投与前に 1:10 に希釈する必要がある。セクション 6.6 を参照のこと。

希釈後、1 回の Luxturna 投与量は 1.5 × 10<sup>11</sup> vg/0.3 mL となる。

添加物の一覧表は、セクション 6.1 を参照のこと。

### 3 性状

注射用濃縮製剤及び希釈液

凍結状態から解凍後、濃縮製剤及び希釈液はいずれも澄明で無色の液で、pH は 7.3 である。

### 4 臨床特性

#### 4.1 効能・効果

Luxturna 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に起因する視力低下を有し、十分な生存網膜細胞を有する成人及び小児患者の治療を適応とする。

#### 4.2 用法・用量

黄斑手術の経験豊富な網膜専門外科医が投与すること。

##### 用量

Voretigene neparvovec 1.5 × 10<sup>11</sup> vg を各眼に単回投与する。各眼への投与は 0.3 mL を網膜下投与する。各眼への投与は、短い投与間隔で別々に実施し、6 日以上あけること。

##### 免疫調節療法

免疫調節療法の開始前及び Luxturna の投与前に、活動性の感染症の症状の有無を確認し、感染症が認められた場合は回復するまで治療の開始を延期すること。

Luxturna を 1 眼目に投与する 3 日前から、以下のスケジュール（表 1）に従って免疫調節療法を開始することが望ましい。2 眼目の免疫調節療法の開始は、1 眼目と同じスケジュールに従い、1 眼目の免疫調節療法が終了していない場合は 2 眼目の免疫調節療法を優先する。

**表 1 各眼の術前及び術後の免疫調整療法**

術前	Luxturna 投与 3 日前	プレドニゾン（又は同等品）1 mg/kg/日 （最大 40 mg/日）
術後	4 日間（Luxturna 投与日を含む）	プレドニゾン（又は同等品）1 mg/kg/日 （最大 40 mg/日）
	その後 5 日間	プレドニゾン（又は同等品）0.5 mg/kg/日 （最大 20 mg/日）
	その後、1 日おきに 5 日間投与	プレドニゾン（又は同等品）0.5 mg/kg/隔日 （最大 20 mg/日）

### 特定の集団

#### 高齢者

65 歳以上の患者における voretigene neparvovec の安全性及び有効性は確立していない。ただし、高齢患者に対する用量調節は必要ない。

#### 肝機能障害及び腎機能障害

肝機能障害又は腎機能障害を有する患者における voretigene neparvovec の安全性及び有効性は確立していない。当該患者に対する用量調節は必要ない（セクション 5.2 参照）。

#### 小児集団

4 歳以下の小児における voretigene neparvovec の安全性及び有効性は確立していない。データが得られていない。小児患者に対する用量調節は必要ない。

### 投与方法

#### 網膜下投与

Luxturna は網膜下注射用の無菌濃縮液であり、投与前に解凍及び希釈が必要である（セクション 6.6 参照）。

Luxturna を硝子体内注射してはならない。

Luxturna は片眼への単回投与用の単回使用バイアルである。硝子体切除術後に Luxturna を各眼に網膜下に投与する。中心窩機能を損なわないように、中心窩の付近での投与を避けること（セクション 4.4 参照）。

Voretigene neparvovec の投与は、無菌環境下の手術室で行うこと。患者には投与前に十分な麻酔を行うこと。投与対象眼を散瞳させてから、標準手順に従って術前に広域局所抗菌剤を投与すること。

### 本品の取扱い及び投与前の注意事項

Luxturna には遺伝子組換え生物が含まれる。Voretigene neparvovec を調製又は投与する際は、個人用防護具（白衣、防護眼鏡、及び手袋を含む）を着用すること（セクション 6.6 参照）。

Luxturna の調製、偶発的曝露、及び廃棄に関する指示は、セクション 6.6 を参照のこと。

### 投与

以下の手順に従って voretigene neparvovec を投与する：

- 投与前に希釈済み Luxturna を目視で確認する。粒子状物質、濁り、及び変色が認められた場合には、当該薬を投与しないこと。
- 希釈済み Luxturna が充填されたシリンジをチューブ及びマイクロカニューレに接続する。チューブ及びマイクロカニューレを通じて Luxturna をゆっくりと注入し、システム内の気泡を除去する。
- プランジャーの先端を 0.3 mL の目盛り線の位置に合わせて、注射時に投与可能な分量を確認する。
- 硝子体切除術の終了後、毛様体扁平部から挿入した網膜下投与カニューレを用いて Luxturna を網膜下投与する（図 1A）。
- 直接視診しながら、網膜下投与カニューレの先端を網膜表面に接触させる。注入部位は、中心窩から 2 mm 以上離れた上方の血管アーケードに沿った部位が望ましい（図 1B）。網膜下に最初のブレブが認められるまで Luxturna を少しずつゆっくりと注入し、その後、全量 0.3 mL が注入されるまで、残りの分量をゆっくりと注入する。

図 1A 毛様体扁平部から挿入した網膜下投与カニューレ

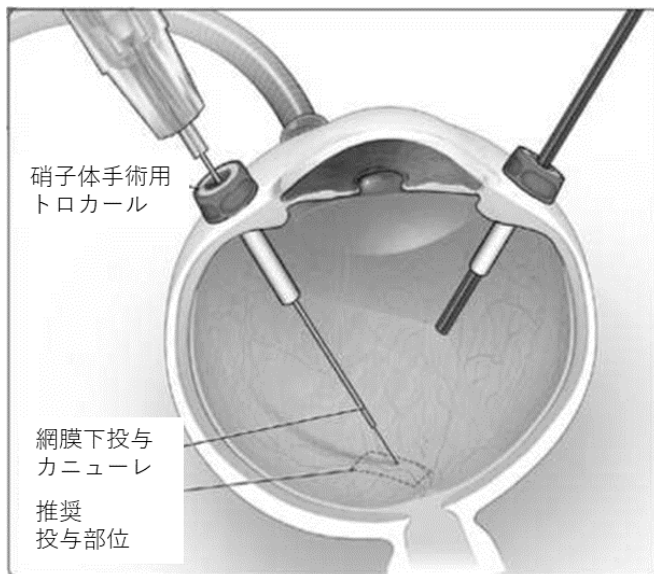
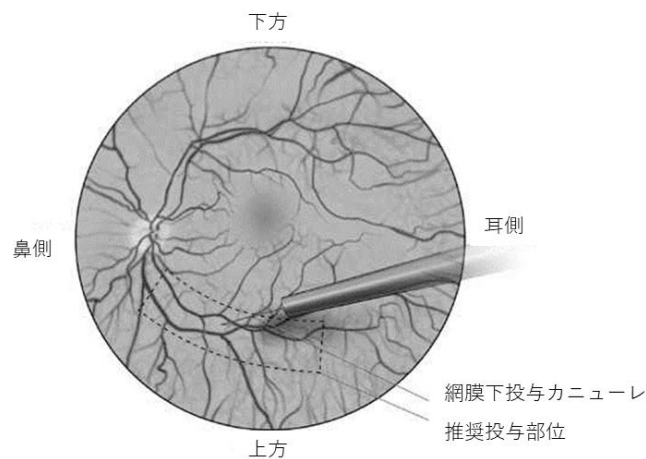


図 1B 推奨投与部位に置かれた網膜下投与カニューレの先端（外科医の視点）



- 投与完了時に眼から網膜下投与カニューレを取り外す。
- 投与後、未使用の薬剤は廃棄すること。予備用シリンジを保管してはならない。薬剤の廃棄に適用される各国のバイオ医薬品安全性ガイドラインを参照のこと。
- 網膜下投与で生じた網膜切開部の付近で液の排出に注意しながら、液空気置換を実施する。
- 術後、直ちに仰臥位を取らせ、退院時には仰臥位で 24 時間安静にするように患者を指導する。

### 4.3 禁忌

セクション 6.1 に一覧表示した有効成分又は添加物に対する過敏症を有する患者  
眼又は眼周囲に感染のある患者  
活動性の眼内炎症がある患者

### 4.4 警告及び使用上の注意

Luxturna を調整及び投与する際は、必ず適切な無菌条件下で行うこと。

Luxturna を投与した際に認められた副作用は以下のとおりである。

- 眼の炎症（眼内炎を含む）、網膜裂孔、及び網膜剥離。眼内炎又は網膜剥離を示唆する症状が認められた場合は、速やかに報告するよう患者を指導し、適切な管理を行うこと。
- 網膜障害（中心窩の菲薄化、中心窩機能の喪失）、黄斑円孔、黄斑症（網膜上膜、黄斑部のしわ）、及び眼の障害（中心窩裂開）。
- 眼圧の上昇。Luxturna の投与前及び投与後に眼圧をモニタリングし、適切に管理すること。  
Luxturna の投与により眼内に生じた気泡が完全に消失するまで、飛行機の搭乗又はその他高地への旅行を避けるよう患者を指導すること。気泡が消失するまでに投与後 1 週間以上を要する場合があるため、眼科検査で気泡の消失を確認すること。気泡がある状態で高度が急激に上昇すると、眼圧が上昇し、不可逆的な視力喪失を引き起こすことがある。

投与後数週間に、霧視や羞明等の一時的な視覚障害が起こることがある。視覚障害が持続する場合は、医療従事者に連絡するよう患者を指導すること。眼の感染リスクが高まるため、水泳を避けること。眼を損傷するリスクが高まるため、激しい運動を避けること。少なくとも 1～2 週間経過後、医療従事者の助言に基づき水泳や激しい運動を再開してよい。

#### 排出

患者の涙液中に一過性かつ低濃度のベクターが排出することがある（セクション 5.2 参照）。ドレーシング材、涙液及び鼻汁が付着した廃棄物は、廃棄前に密閉袋に保管することを含めて、適切に取り扱うよう患者又は介護者を指導すること。なお、voretigene neparvovec 投与 14 日後までは、これらの取扱いに注意すること。患者又は介護者、特に妊婦、授乳婦、及び免疫不全の介護者がドレーシング材の交換及び廃棄物の処理を行う際は、手袋を着用することが望ましい。

Luxturna による治療を受けた患者は、移植のために血液、臓器、組織、及び細胞を提供してはならない。

#### 免疫原性

免疫原性の可能性を低減するため、各眼への voretigene neparvovec の網膜下投与の前後に副腎皮質ステロイドを全身投与すること（セクション 4.2 参照）。副腎皮質ステロイドは、ベクターカプシド [アデノ随伴ウイルス血清型 2 (AAV2) ベクター] 又は導入遺伝子産物 [網膜色素上皮 65 kDa タンパク質 (RPE65)] に対して潜在的な免疫応答を低下させる可能性がある。

#### トレーサビリティ



生物学的製剤のトレーサビリティを改善するために、投与した製品の名称及びロット番号を明確に記録する。

#### ナトリウム成分

Luxturna の 1 回投与量あたりに含まれるナトリウムは 1 mmol 未満 (23 mg) であるため、基本的に「sodium-free」とする。

### 4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

臨床的に意義のある相互作用は知られていない。相互作用試験は実施しなかった。

### 4.6 受胎能、妊娠・授乳中の投与

非臨床試験及び AAV2 ベクターの試験から得られた臨床データに基づき、Luxturna の網膜下投与経路を考慮すると、AAV ベクターによる想定外の生殖細胞系への伝播の可能性は低い。

#### 妊娠

妊婦への voretigene neparvovec 投与に関するデータは得られていない又は限定的である (妊婦に対する転帰は 300 件未満)。動物を用いた試験では、生殖毒性に関する直接的又は間接的な有害作用は示されていない (セクション 5.3 項)。

注意事項として、妊婦には voretigene neparvovec を投与しないことが望ましい。

#### 授乳

授乳婦への Luxturna 投与は評価されていない。voretigene neparvovec がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。新生児又は乳児に対するリスクは除外できない。授乳の有益性及び治療上の有益性を考慮し、授乳の中止又は voretigene neparvovec の投与中止を判断すること。

#### 受胎能

Luxturna が受胎能に及ぼす影響に関する臨床データは得られていない。動物を用いた試験では、雄、雌のいずれに対する影響も評価されていない。

### 4.7 運転及び機械操作能力に与える影響

Voretigene neparvovec は、自動車の運転及び機械の操作能力にわずかな影響を及ぼす。Luxturna の網膜下投与後に一時的な視覚障害があらわれることがある。視覚機能が十分に回復するまで、眼科医の助言に従って、患者は自動車の運転や重機の操作を行ってはならない。

### 4.8 好ましくない影響

#### 安全性プロファイルの概要

被験者 41 名中 3 名 (7%) に非重篤な副作用として網膜沈着物が 3 件認められ、いずれも voretigene neparvovec との関連ありと判断された。これら 3 件の事象はいずれも一過性の無症候性沈着物で、投与 1~6 日後に網膜注射部位の下方に認められたが、後遺症なく回復した。

臨床プログラム期間中に、被験者3名で、投与手順に関連する重篤な副作用が報告された。41名中1名（2%）で、投与手順に関連する眼内炎の治療に伴う重篤な眼圧上昇（デポ・ステロイド剤の投与後）が報告され、その後、視神経萎縮に至った。また、41名中1名（2%）で、投与手順に関連すると判断された重篤な網膜障害（中心窩機能の喪失）が報告された。さらに、41名中1名（2%）で、投与手順に関連すると判断された重篤な網膜剥離が報告された。

最も高頻度に見られた、投与手順に関連する副作用（発現頻度5%以上）は、結膜充血、白内障、眼圧上昇、網膜裂孔、角膜縁凹窩、黄斑円孔、網膜下沈着物、眼の炎症、眼刺激、眼痛、及び黄斑症（黄斑部表面の皺）であった。

#### 副作用の一覧表

副作用は、器官別大分類及び以下に規定した発現頻度別に示す。発現頻度は、極めて高頻度（10%以上）、高頻度（1%以上10%未満）、低頻度（0.1%以上1%未満）、稀（0.01%以上0.1%未満）、極めて稀（0.01%未満）、不明（入手可能なデータからは予測不能）とする。

**表2 Voretigene neparvovec に関連する副作用**

器官別大分類／ 頻度	副作用
<b>眼障害</b>	
高頻度	網膜沈着物

**表3 投与手順に関連する副作用**

器官別大分類／ 頻度	副作用
<b>精神障害</b>	
高頻度	不安
<b>神経系障害</b>	
高頻度	頭痛、めまい
<b>眼障害</b>	
極めて高頻度	結膜充血、白内障
高頻度	網膜裂孔、角膜縁凹窩、黄斑円孔、眼の炎症、眼刺激、眼痛、黄斑症、脈絡膜出血、結膜嚢胞、眼の障害、眼部腫脹、眼の異物感、黄斑変性、眼内炎、網膜剥離、網膜障害、網膜出血
不明*	硝子体混濁、網脈絡膜萎縮**
<b>胃腸障害</b>	
高頻度	悪心、嘔吐、上腹部痛、口唇痛
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	
高頻度	発疹、顔面腫脹
<b>臨床検査</b>	
極めて高頻度	眼圧上昇
高頻度	心電図 T 波逆転
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	
高頻度	気管内挿管合併症、創離開

\*この副作用は市販後の使用経験で自発的に報告されたものである。

\*\*網膜変性，網膜色素脱失，及び注射部位萎縮を含む。

#### 特定の副作用の記述

##### 網脈絡膜萎縮

網脈絡膜萎縮は一部の患者で進行性と報告された。事象は治療と時間的に関連し，ブレイブのある投与部位と推定される部位に発現した。報告された投与後の網膜萎縮では，患者に中心窩病変又は重大な視覚機能障害の徴候はなかった。

#### 副作用の疑いの報告

医薬品承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これにより，医薬品のベネフィット・リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者には，いかなる副作用の疑いも，Appendix V で一覧表示された国内報告システムを介して報告することが求められる。

## **4.9 過量投与**

Voretigene neparvovec の過量投与に関する臨床経験はない。過量投与の場合は，治療担当医師が必要と判断した対症療法及び支持療法を行うことが望ましい。

## **Core Data Sheet**

[REDACTED]

**LUXTURNA®** (voretigene neparvovec)  
subretinal injection

**Core Data Sheet (CDS)**

[REDACTED]



## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use LUXTURNA safely and effectively. See full prescribing information for LUXTURNA.

### LUXTURNA (voretigene neparvovec-rzyl) intraocular suspension for subretinal injection

Initial U.S. Approval: 2017

#### INDICATIONS AND USAGE

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). (1)

#### DOSAGE AND ADMINISTRATION

For subretinal injection only.

- The recommended dose of LUXTURNA for each eye is  $1.5 \times 10^{11}$  vector genomes (vg), administered by subretinal injection in a total volume of 0.3 mL. (2.1)
- Perform subretinal administration of LUXTURNA to each eye on separate days within a close interval, but no fewer than 6 days apart. (2.1)
- Recommend systemic oral corticosteroids equivalent to prednisone at 1 mg/kg/day (maximum of 40 mg/day) for a total of 7 days (starting 3 days before administration of LUXTURNA to each eye), and followed by a tapering dose during the next 10 days. (2.1)

#### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

LUXTURNA is a suspension for subretinal injection, supplied in a 0.5 mL extractable volume in a single-dose 2 mL vial for a single administration in one eye. The supplied concentration ( $5 \times 10^{12}$  vg/mL) requires a 1:10 dilution prior to administration. The Diluent is supplied in two single-use 2-mL vials. (3)

#### CONTRAINDICATIONS

None.

#### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Endophthalmitis: Use proper aseptic injection technique and monitor for signs and symptoms of infection. (5.1)
- Permanent decline in visual acuity: Monitor for visual disturbances. (5.2)
- Retinal abnormalities: Monitor for macular abnormalities, retinal tears or breaks and chorioretinal atrophy. Do not inject in the immediate vicinity of the fovea. (5.3)
- Increased intraocular pressure: Monitor and manage intraocular pressure elevations. (5.4)
- Expansion of intraocular air bubbles: Air travel and/or scuba diving is not recommended until any intraocular air bubbles have been absorbed. (5.5)
- Cataract: Subretinal injection of LUXTURNA may result in cataract formation or increase in the rate of cataract progression. (5.6)

#### ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (incidence  $\geq 5\%$ ) in the clinical trials were conjunctival hyperemia, cataract, increased intraocular pressure, retinal tear, dellen (thinning of the corneal stroma), macular hole, subretinal deposits, eye inflammation, eye irritation, eye pain, and maculopathy (wrinkling on the surface of the macula). (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Spark Therapeutics, Inc. at 1-855-SPARKTX, or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

#### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Pediatric use: Use in infants under 12 months of age is not recommended because of potential dilution or loss of LUXTURNA after administration due to the active retinal cell proliferation occurring in this age group. (8.4)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 5/2022

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

### 1 INDICATIONS AND USAGE

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Dose
- 2.2 Preparation
- 2.3 Administration

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

### 4 CONTRAINDICATIONS

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Endophthalmitis
- 5.2 Permanent decline in visual acuity
- 5.3 Retinal abnormalities
- 5.4 Increased intraocular pressure
- 5.5 Expansion of intraocular air bubbles
- 5.6 Cataract

### 6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy

- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

### 11 DESCRIPTION

### 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

### 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

### 14 CLINICAL STUDIES

### 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

\*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

# **LUXTURNA (voretigene neparvovec-rzyl)**

## **FULL PRESCRIBING INFORMATION**

### **1 INDICATIONS AND USAGE**

LUXTURNA (voretigene neparvovec-rzyl) 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).

### **2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

**For subretinal injection only.**

#### **2.1 Dose**

- The recommended dose of LUXTURNA for each eye is  $1.5 \times 10^{11}$  vector genomes (vg), administered by subretinal injection in a total volume of 0.3 mL.
- Perform subretinal administration of LUXTURNA to each eye on separate days within a close interval, but no fewer than 6 days apart.
- Recommend systemic oral corticosteroids equivalent to prednisone at 1 mg/kg/day (maximum of 40 mg/day) for a total of 7 days (starting 3 days before administration of LUXTURNA to the first eye), and followed by tapering the dose during the following 10 days. The same corticosteroid dosing regimen applies for the administration of LUXTURNA to the second eye. If the corticosteroid taper following LUXTURNA administration to the first eye is not complete three days prior to the planned LUXTURNA administration to the second eye, then the corticosteroid regimen for the second eye replaces the taper for the first eye.

#### **2.2 Preparation**

Prepare LUXTURNA within 4 hours of administration using sterile technique under aseptic conditions in a Class II vertical laminar flow biological safety cabinet (BSC). Below is the list of items required for dilution and administration syringe preparation:

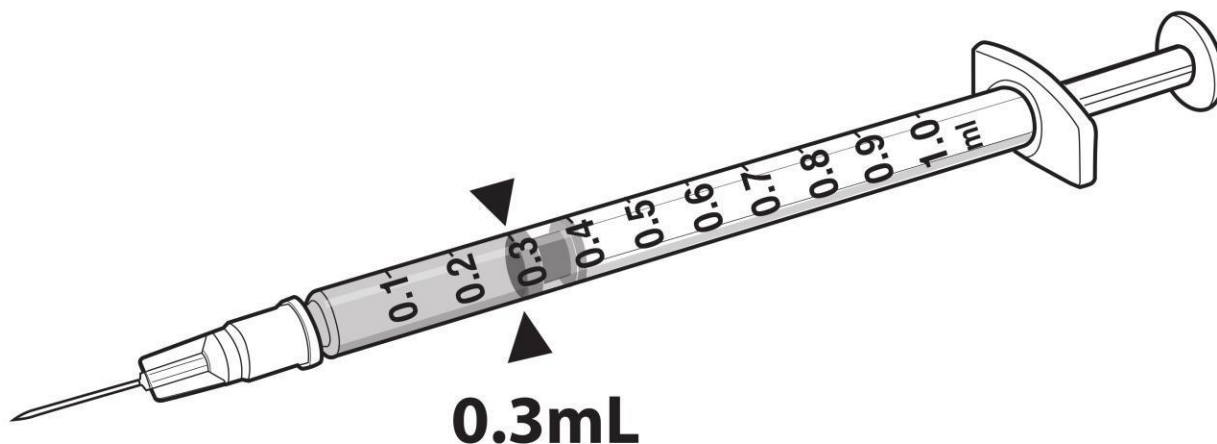
- One single-dose vial of LUXTURNA
- Two vials of Diluent
- One 3-mL sterile syringe
- One 20G 1-inch sterile needle
- Three 1-mL sterile syringes
- Three 27G ½-inch sterile needles
- Two sterile syringe caps
- One 10-mL sterile empty glass vial
- One sterile utility drape
- One sterile plastic bag
- Two sterile labels for administration syringes
- One sterile plain label
- One sterile skin marker

#### *Dilution of LUXTURNA*

1. Thaw one single-dose vial of LUXTURNA and two vials of Diluent at room temperature.
2. Mix the contents of the thawed Diluent vials by gently inverting them approximately 5 times.

3. Inspect the Diluent vials. If particulates, cloudiness, or discoloration are visible, do not use the vial(s); new vial(s) of Diluent should be used.
4. Obtain a 3-mL sterile syringe, a 20G 1-inch sterile needle, and a 10-mL sterile empty glass vial.
5. Using the 3-mL syringe with 20G 1-inch needle, transfer 2.7 mL of Diluent to the 10-mL glass vial. Dispose of the needle and syringe in an appropriate container.
6. Mix the contents of the thawed LUXTURNA single-dose vial by gently inverting approximately 5 times.
7. Inspect the LUXTURNA single-dose vial. If particulates, cloudiness, or discoloration are visible, do not use the vial; a new single-dose vial of LUXTURNA should be used.
8. Draw 0.3 mL of LUXTURNA into a 1-mL sterile syringe with a 27G ½-inch sterile needle. (Figure 1)

**Figure 1. Syringe with 0.3 mL LUXTURNA**



9. Transfer 0.3 mL of LUXTURNA to the glass vial containing 2.7 mL of Diluent from Step 5. Gently invert the 10-mL glass vial approximately 5 times to mix the contents.
10. Using the sterile plain label and sterile skin marker, label the 10-mL glass vial containing the diluted LUXTURNA as follows: “Diluted LUXTURNA”.
11. Remove all items from the BSC except the glass vial labeled ‘Diluted LUXTURNA’ and the sterile skin marker.
12. Re-sanitize the BSC prior to the next steps and place the glass vial and the sterile marker to the left side in the BSC.

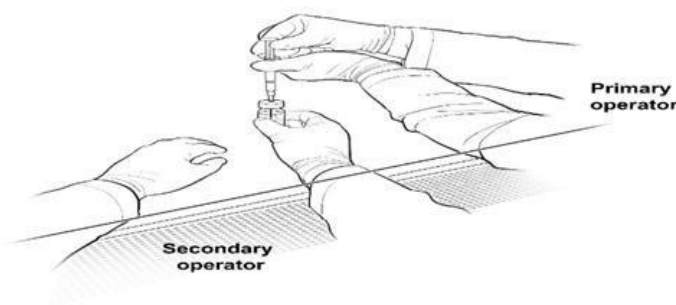
#### *Preparation of LUXTURNA for Injection*

To keep the syringes sterile, two operators are required for transfer of the contents of the 10-mL glass vial labeled ‘Diluted LUXTURNA’ into each of two sterile 1-mL syringes.

13. Place a sterile utility drape, a sterile plastic bag, and two sterile labels into the BSC.
14. Place the sterile drape near the Primary Operator on the right side of the sanitized BSC surface, away from the diluted LUXTURNA.
15. The Secondary Operator unwraps two 1-mL syringes, two 27G ½-inch needles, and two syringe caps in the BSC, ensuring that the Primary Operator touches only sterile surfaces while transferring the items onto the sterile drape.
16. The Secondary Operator changes to a new pair of sterile gloves and stands or sits to the left of the Primary Operator. The Secondary Operator holds the 10-mL glass vial containing the diluted LUXTURNA (Figure 2a).

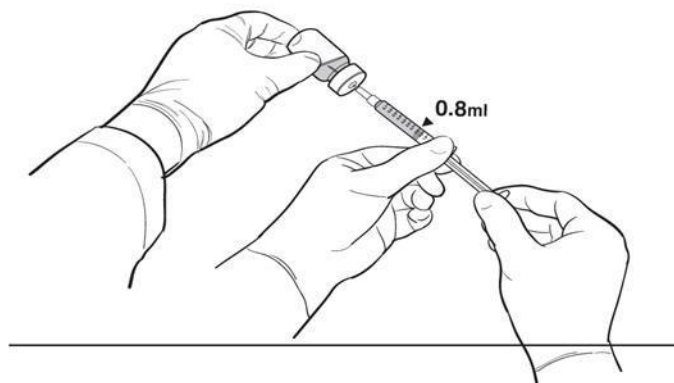


**Figure 2a. First Position of the Operators During Preparation of LUXTURNA Syringes**



17. The Primary Operator withdraws 0.8 mL of the diluted LUXTURNA into a sterile 1-mL syringe using a 27G ½-inch sterile needle while the secondary operator holds the 10-mL glass vial. After the insertion of the needle, the Secondary Operator inverts the 10-mL glass vial enabling the Primary Operator to withdraw 0.8 mL without touching the 10-mL glass vial (Figure 2b).

**Figure 2b. Second Position of the Operators During Preparation of LUXTURNA Syringes**



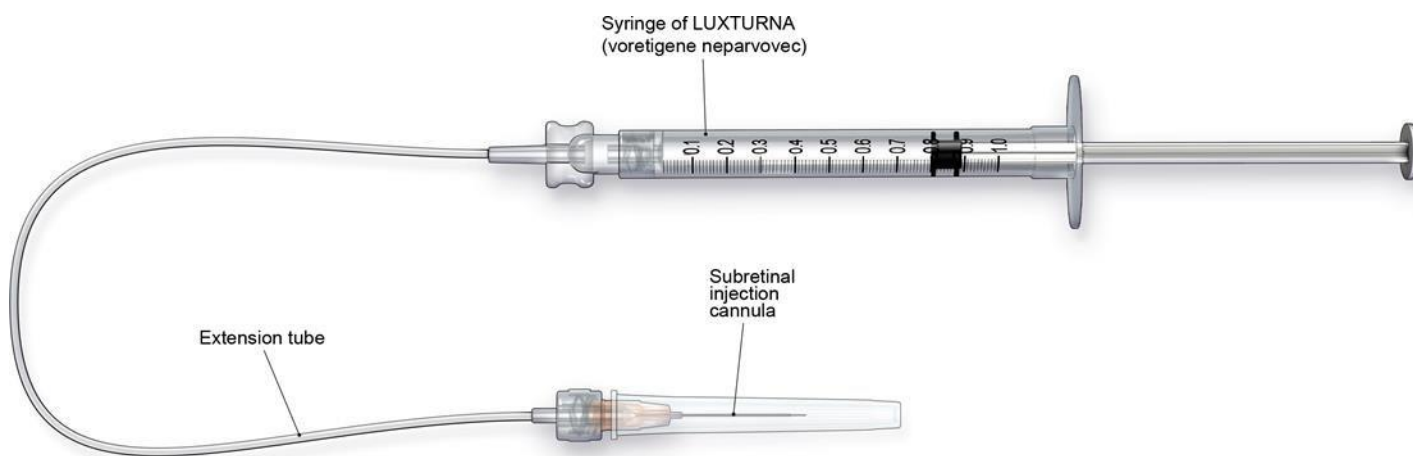
18. The Primary Operator removes the needle and affixes a sterile cap to the sterile syringe, disposes of the needle in an appropriate container, and attaches a sterile label to the administration syringe.
19. The Primary Operator repeats Steps 17 and 18 to prepare a total of two administration syringes. Label the first syringe “Diluted LUXTURNA” and label the second syringe “Back-up Diluted LUXTURNA” using the sterile skin marker. The second syringe will serve as a backup for the surgeon performing the subretinal administration procedure. Discard the back-up syringe after surgery if not used.
20. Inspect both syringes. If particulates, cloudiness, or discoloration are visible, do not use the syringe.
21. Place the syringes into the sterile plastic bag after visual inspection and seal the bag.
22. Place the sterile plastic bag with syringes containing diluted LUXTURNA into an appropriate secondary container (*e.g.*, hard plastic cooler) for delivery to the surgical suite at room temperature.

## 2.3 Administration

LUXTURNA should be administered in the surgical suite under controlled aseptic conditions by a surgeon experienced in performing intraocular surgery. In addition to the syringe containing the diluted LUXTURNA, the following items are required for administration:

- Subretinal injection cannula with a polyamide micro tip with an inner diameter of 41 gauge.
- Extension tube made of polyvinyl chloride no longer than 6" (15.2 cm) in length and with an inner diameter no greater than 1.4mm.

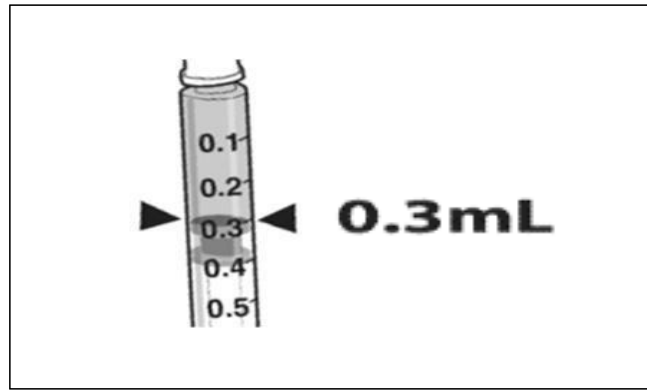
**Figure 3. Injection Apparatus Assembly**



Follow the steps below for subretinal injection:

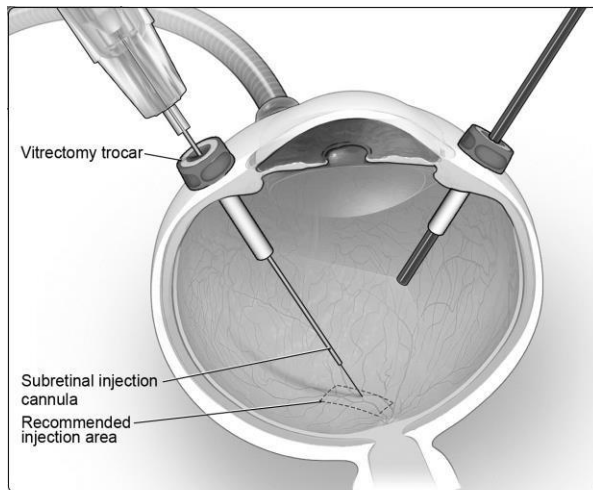
1. After confirming the availability of LUXTURNA, dilate the eye and give adequate anesthesia to the patient.
2. Administer a topical broad spectrum microbiocide to the conjunctiva, cornea and eyelids prior to surgery.
3. Inspect LUXTURNA prior to administration. If particulates, cloudiness, or discoloration are visible, do not use the product.
4. Connect the syringe containing the diluted LUXTURNA to the extension tube and subretinal injection cannula. To avoid excess priming volume, the extension tube should not exceed 15.2 cm in length and 1.4 mm in inner diameter. Inject the product slowly through the extension tube and the subretinal injection cannula to eliminate any air bubbles.
5. Confirm the volume of product available in the syringe for injection, by aligning the plunger tip with the line that marks 0.3 mL. (Figure 4)

**Figure 4. Volume of LUXTURN A for Injection**

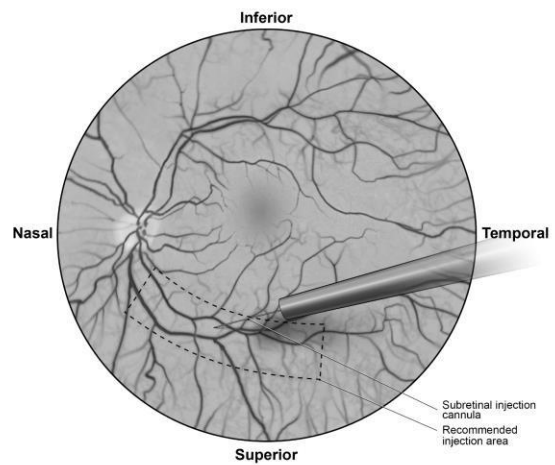


6. After completing a vitrectomy, identify the intended site of administration. The subretinal injection cannula can be introduced via pars plana. (Figure 5a)
7. Under direct visualization, place the tip of the subretinal injection cannula in contact with the retinal surface. The recommended site of injection is located along the superior vascular arcade, at least 2 mm distal to the center of the fovea (Figure 5b), avoiding direct contact with the retinal vasculature or with areas of pathologic features, such as dense atrophy or intraretinal pigment migration. Inject a small amount of the product slowly until an initial subretinal bleb is observed. Then inject the remaining volume slowly until the total 0.3 mL is delivered.

**Figure 5a. Subretinal Injection Cannula Introduced via Pars Plana**



**Figure 5b. Tip of the Subretinal Injection Cannula Placed Within the Recommended Site of Injection (Surgeon's Point of View)**



8. After completing the injection, remove the subretinal injection cannula from the eye.
9. Following injection, discard all unused product. Dispose of the back-up syringe according to local biosafety guidelines applicable for handling and disposal of the product.
10. Perform a fluid-air exchange, carefully avoiding fluid drainage near the retinotomy created for the subretinal injection.
11. Initiate supine head positioning immediately in the post-operative period.
12. Upon discharge, advise patients to rest in a supine position as much as possible for 24 hours.

### **3      DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

LUXTURNA is a suspension for subretinal injection, supplied in a 0.5-mL extractable volume in a 2-mL single-dose vial; the supplied concentration ( $5 \times 10^{12}$  vg/mL) requires a 1:10 dilution prior to administration. The Diluent is supplied in two single-use 2 mL vials.

### **4      CONTRAINDICATIONS**

None.

### **5      WARNINGS AND PRECAUTIONS**

#### **5.1      Endophthalmitis**

Endophthalmitis may occur following any intraocular surgical procedure or injection. Use proper aseptic injection technique when administering LUXTURNA. Following the injection, monitor patients to permit early treatment of any infection. Advise patients to report any signs or symptoms of infection or inflammation without delay.

#### **5.2      Permanent Decline in Visual Acuity**

Permanent decline in visual acuity may occur following subretinal injection of LUXTURNA. Monitor patients for visual disturbances.

#### **5.3      Retinal Abnormalities**

Retinal abnormalities may occur during or following the subretinal injection of LUXTURNA, including macular holes, foveal thinning, loss of foveal function, foveal dehiscence, chorioretinal atrophy, and retinal hemorrhage. Monitor and manage these retinal abnormalities appropriately. Do not administer LUXTURNA in the immediate vicinity of the fovea [*see Dosage and Administration (2.3)*].

Retinal abnormalities may occur during or following vitrectomy including retinal tears, epiretinal membrane, or retinal detachment. Monitor patients during and following the injection to permit early treatment of these retinal abnormalities. Advise patients to report any signs or symptoms of retinal tears and/or detachment without delay.

#### **5.4      Increased Intraocular Pressure**

Increased intraocular pressure may occur after subretinal injection of LUXTURNA. Monitor and manage intraocular pressure appropriately.

#### **5.5      Expansion of Intraocular Air Bubbles**

Instruct patients to avoid air travel, travel to high elevations or scuba diving until the air bubble formed following administration of LUXTURNA has completely dissipated from the eye. It may take one week or more following injection for the air bubble to dissipate. A change in altitude while the air bubble is still present can result in irreversible vision loss. Verify the dissipation of the air bubble through ophthalmic examination.

## 5.6 Cataract

Subretinal injection of LUXTURN A, especially vitrectomy surgery, is associated with an increased incidence of cataract development and/or progression.

## 6 ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (incidence  $\geq 5\%$ ) were conjunctival hyperemia, cataract, increased intraocular pressure, retinal tear, dellen (thinning of the corneal stroma), macular hole, subretinal deposits, eye inflammation, eye irritation, eye pain, and maculopathy (wrinkling on the surface of the macula).

### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of other products and may not reflect the rates observed in practice.

The safety data described in this section reflect exposure to LUXTURN A in two clinical trials consisting of 41 subjects (81 eyes) with confirmed biallelic *RPE65* mutation-associated retinal dystrophy. Forty of the 41 subjects received sequential subretinal injections of LUXTURN A to each eye. One subject received LUXTURN A in only one eye. Seventy-two of the 81 eyes were exposed to the recommended dose of LUXTURN A at  $1.5 \times 10^{11}$  vg; 9 eyes were exposed to lower doses of LUXTURN A. Study 1 (n=12) was an open-label, dose-exploration safety study. Study 2 (n=29) was an open-label, randomized, controlled study for both efficacy and safety [see *Clinical Studies (14)*]. The average age of the 41 subjects was 17, years ranging from 4 to 44 years. Of the 41 subjects, 25 (61%) were pediatric subjects under 18 years of age, and 23 (56%) were females.

Twenty-seven (27/41, 66%) subjects had ocular adverse reactions that involved 46 injected eyes (46/81, 57%). Adverse reactions among all subjects in Studies 1 and 2 are described in Table 1. Adverse reactions may have been related to voretigene neparvovec-rzyl, the subretinal injection procedure, the concomitant use of corticosteroids, or a combination of these procedures and products.

**Table 1. Ocular Adverse Reactions Following Treatment with LUXTURN A (N=41)**

<b>Adverse Reactions</b>	<b>Subjects n=41</b>	<b>Treated Eyes n=81</b>
Any ocular adverse reaction	27 (66%)	46 (57%)
Conjunctival hyperemia	9 (22%)	9 (11%)
Cataract	8 (20%)	15 (19%)
Increased intraocular pressure	6 (15%)	8 (10%)
Retinal tear	4 (10%)	4 (5%)
Dellen (thinning of the corneal stroma)	3 (7%)	3 (4%)
Macular hole	3 (7%)	3 (4%)
Subretinal deposits*	3 (7%)	3 (4%)
Eye inflammation	2 (5%)	4 (5%)
Eye irritation	2 (5%)	2 (2%)
Eye pain	2 (5%)	2 (2%)
Maculopathy (wrinkling on the surface of the macula)	2 (5%)	3 (4%)
Foveal thinning and loss of foveal function	1 (2%)	2 (2%)
Endophthalmitis	1 (2%)	1 (1%)
Foveal dehiscence (separation of the retinal layers in the center of the macula)	1 (2%)	1 (1%)
Retinal hemorrhage	1 (2%)	1 (1%)

\*Transient appearance of asymptomatic subretinal precipitates inferior to the retinal injection site 1-6 days after injection

### *Immunogenicity*

At all doses of LUXTURN A evaluated in Studies 1 and 2, immune reactions and extra-ocular exposure were mild. In Study 1 (n=12), the interval between the subretinal injections into the two eyes ranged from 1.7 to 4.6 years. In Study 2, the interval between the subretinal injections into the two eyes ranged from 7 to 14 days. No subject had a clinically significant cytotoxic T-cell response to either AAV2 or RPE65.

Subjects received systemic corticosteroids before and after subretinal injection of LUXTURN A to each eye. The corticosteroids may have decreased the potential immune reaction to either vector capsid (adeno-associated virus serotype 2 [AAV2] vector) or transgene product (retinoid isomerohydrolase RPE65 [RPE65]).

## **6.2 Postmarketing Experience**

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of LUXTURN A. Because these reactions are reported voluntarily, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Eye Disorders: chorioretinal atrophy (also reported as retinal degeneration, retinal depigmentation, and injection site atrophy).

## **8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

### **8.1 Pregnancy**

#### Risk Summary

Adequate and well-controlled studies with LUXTURN A have not been conducted in pregnant women. Animal reproductive studies have not been conducted with LUXTURN A. In the U.S. general population, the estimated

background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

## 8.2 Lactation

### Risk Summary

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

## 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

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

## 8.4 Pediatric Use

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

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

## 8.5 Geriatric Use

The safety and effectiveness of LUXTURN A have not been established in geriatric patients. Clinical studies of LUXTURN A for this indication did not include patients age 65 years and over.

# 11 DESCRIPTION

LUXTURN A (voretigene neparvovec-rzyl) is a suspension of an adeno-associated virus vector-based gene therapy for subretinal injection. LUXTURN A is a live, non-replicating adeno-associated virus serotype 2 which has been genetically modified to express the human *RPE65* gene. LUXTURN A is derived from naturally occurring adeno-associated virus using recombinant DNA techniques.

Each single-dose vial of LUXTURN A contains  $5 \times 10^{12}$  vector genomes (vg) per mL, and the excipients 180 mM sodium chloride, 10 mM sodium phosphate, and 0.001% Poloxamer 188 (pH 7.3), in a 0.5-mL extractable volume. LUXTURN A requires a 1:10 dilution prior to administration. After dilution, each dose of LUXTURN A consists of  $1.5 \times 10^{11}$  vg in a deliverable volume of 0.3 mL.

The Diluent, supplied in 1.7 mL extractable volume per vial in two 2-mL vials, is composed of sterile water containing 180 mM sodium chloride, 10 mM sodium phosphate, and 0.001% Poloxamer 188 (pH 7.3).

LUXTURN A may also contain residual components of HEK293 cells including DNA and protein and trace quantities of fetal bovine serum.

The product contains no preservative.

# 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

## 12.1 Mechanism of Action

LUXTURN A is designed to deliver a normal copy of the gene encoding the human retinoid isomerohydrolase RPE65 (RPE65) to cells of the retina in persons with reduced or absent

levels of biologically active RPE65. The RPE65 is produced in the retinal pigment epithelial (RPE) cells and converts all-*trans*-retinol to 11-*cis*-retinol, which subsequently forms the chromophore, 11-*cis*-retinal, during the visual (retinoid) cycle. The visual cycle is critical in phototransduction, which refers to the biological conversion of a photon of light into an electrical signal in the retina. Mutations in the *RPE65* gene lead to reduced or absent levels of retinoid isomerohydrolase RPE65 activity, blocking the visual cycle and resulting in impairment of vision.

## 12.2 Pharmacodynamics

Injection of LUXTURN A into the subretinal space results in transduction of some retinal pigment epithelial cells with a cDNA encoding normal human RPE65 protein, thus providing the potential to restore the visual cycle.

## 12.3 Pharmacokinetics

### Biodistribution (within the body) and Vector Shedding (excretion/secretion)

LUXTURN A vector DNA levels in various tissues and secretions were determined using a quantitative polymerase chain reaction (qPCR) assay.

#### *Nonclinical data*

Biodistribution of LUXTURN A was evaluated at three months following subretinal administration in non-human primates. The highest levels of vector DNA sequences were detected in intraocular fluids (anterior chamber fluid and vitreous) of vector-injected eyes. Low levels of vector DNA sequences were detected in the optic nerve of the vector-injected eye, optic chiasm, spleen and liver, and sporadically in the lymph nodes. Vector DNA sequences were not detected in the gonads.

#### *Clinical data*

LUXTURN A vector shedding and biodistribution were investigated in a study measuring LUXTURN A DNA in tears from both eyes, and from serum, and whole blood of subjects in Study 2. In summary, LUXTURN A vector was shed transiently and at low levels in tears from the injected eye in 45% of the subjects in Study 2, and occasionally (7%) from the uninjected eye until Day 3 post-injection.

In 29 subjects who received bilateral administrations, LUXTURN A vector DNA was present in tear samples of 13 subjects (45%). Peak levels of vector DNA were detected in the tear samples on Day 1 post-injection, after which no vector DNA was detected in a majority of the subjects (8 of 13). Three subjects (10%) had vector DNA in tear samples until Day 3 post-injection, and two subjects (7%) had vector DNA in tear samples for around two weeks post-injection. In another two subjects (7%), vector DNA was detected in tear samples from the uninjected (or previously injected) eye until Day 3 post-injection. Vector DNA was detected in serum in 3/29 (10%) subjects, including two with vector DNA in tear samples up to Day 3 following each injection.

### Specific Populations

No pharmacokinetic studies with LUXTURN A have been conducted.

### Drug Interaction Studies

No interaction studies have been performed with LUXTURN A.



## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No animal studies have been conducted to evaluate the effects of LUXTURN A on carcinogenesis, mutagenesis, and impairment of fertility.

### 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Bilateral, simultaneous subretinal administration of LUXTURN A was well tolerated at dose levels up to  $8.25 \times 10^{10}$  vg per eye in dogs with a naturally occurring RPE-65 mutation and  $7.5 \times 10^{11}$  vg (5 times higher than the recommended human dose level) per eye in non-human primates (NHPs) with normal-sighted eyes. In both animal models, bilateral, sequential subretinal administrations, where the contralateral eye was injected following the first eye, were well tolerated at the recommended human dose level of  $1.5 \times 10^{11}$  vg per eye. In addition, dogs with the RPE-65 mutation displayed improved visual behavior and pupillary responses. Ocular histopathology showed only mild changes, which were mostly related to healing from the surgical administration procedure. Other findings observed following subretinal injection of LUXTURN A in dogs and NHPs included occasional and isolated inflammatory cells in the retina, with no apparent retinal degeneration. Dogs not previously exposed to AAV2 vectors developed antibodies to the AAV2 capsid following a single administration of LUXTURN A, whereas NHPs did not.

## 14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of LUXTURN A in pediatric and adult patients with biallelic *RPE65* mutation-associated retinal dystrophy was evaluated in an open-label, two-center, randomized trial (Study 2). Of the 31 enrolled subjects, 21 subjects were randomized to receive subretinal injection of LUXTURN A. One subject discontinued from the study prior to treatment. Ten subjects were randomized to the control (non-intervention) group. One subject in the control group withdrew consent and was discontinued from the study. The nine subjects who were randomized to the control group were crossed over to receive subretinal injection of LUXTURN A after one year of observation. The average age of the 31 randomized subjects was 15 years (range 4 to 44 years), including 64% pediatric subjects (n=20, age from 4 to 17 years) and 36% adults (n=11). The 31 randomized subjects included 13 males and 18 females. Sixty-eight percent (68%) of the subjects were White, 16% were Asian, 10% were American Indian or Alaska Native, and 6% were Black or African-American. Bilateral subretinal injections of LUXTURN A were administered sequentially in two separate surgical procedures with an interval of 6 to 18 days.

The efficacy of LUXTURN A was established on the basis of multi-luminance mobility testing (MLMT) score change from Baseline to Year 1. The MLMT was designed to measure changes in functional vision, as assessed by the ability of a subject to navigate a course accurately and at a reasonable pace at different levels of environmental illumination. The MLMT was assessed using both eyes and each eye separately at one or more of seven levels of illumination, ranging from 400 lux (corresponding to a brightly lit office) to 1 lux (corresponding to a moonless summer night). Each light level was assigned a score code ranging from 0 to 6. A higher score indicated that a subject was able to pass the MLMT at a lower light level. A score of -1 was assigned to subjects who could not pass MLMT at a light level of 400 lux. The MLMT of each subject was videotaped and assessed by independent graders. The MLMT score was determined by the lowest light level at which the subject was able to pass the MLMT. The MLMT score change was defined as the difference between the score at Baseline and the score at Year 1. A positive MLMT score change from Baseline to Year 1 visit indicated that the subject was able to complete the MLMT at a lower light level.

Additional clinical outcomes were also evaluated, including full-field light sensitivity threshold (FST) testing, visual acuity, and visual fields.

Table 2 summarizes the median MLMT score change from Baseline to Year 1 in the LUXTURN A treatment group as compared to the control group. A median MLMT score change of 2 was observed in the LUXTURN A treatment group, while a median MLMT score change of 0 was observed in the control group, when using both eyes or the first-treated eye. An MLMT score change of two or greater is considered a clinically meaningful benefit in functional vision.

**Table 2. Efficacy Results of Study 2 at Year 1, Compared to Baseline**

<b>Efficacy Outcomes</b>	<b>LUXTURN A n=21</b>	<b>Control n=10</b>	<b>Difference (LUXTURN A minus Control)</b>	<b>p- value</b>
MLMT score change for bilateral eyes, median (min, max)	2 (0, 4)	0 (-1, 2)	2	0.001
MLMT score change for first-treated eye, median (min, max)	2 (0, 4)	0 (-1, 1)	2	0.003

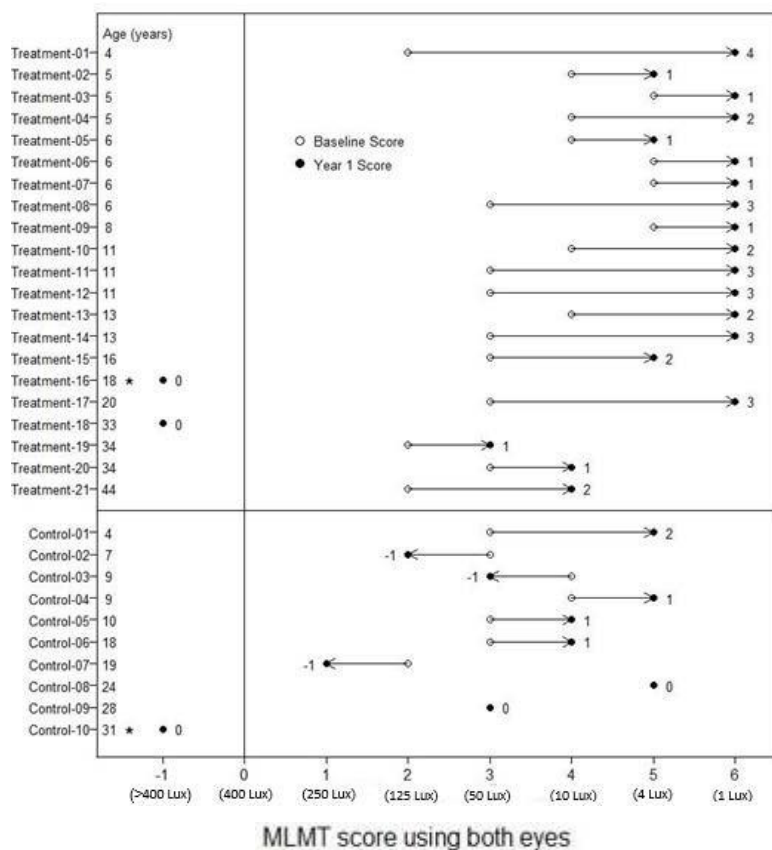
Table 3 shows the number and percentage of subjects with different magnitudes of MLMT score change using both eyes at Year 1. Eleven of the 21 (52%) subjects in the LUXTURN A treatment group had an MLMT score change of two or greater, while one of the ten (10%) subjects in the control group had an MLMT score change of two.

**Table 3. Magnitude of MLMT Score Change Using Both Eyes at Year 1 (Study 2)**

<b>Score Change</b>	<b>LUXTURN A n=21</b>	<b>Control n=10</b>
-1	0	3 (30%)
0	2 (10%)	3 (30%)
1	8 (38%)	3 (30%)
2	5 (24%)	1 (10%)
3	5 (24%)	0
4	1 (4%)	0

Figure 6 shows MLMT performance of individual subjects using both eyes at Baseline and at Year 1.

**Figure 6. MLMT Score Using Both Eyes at Baseline and Year 1 for Individual Subjects (Study 2)**

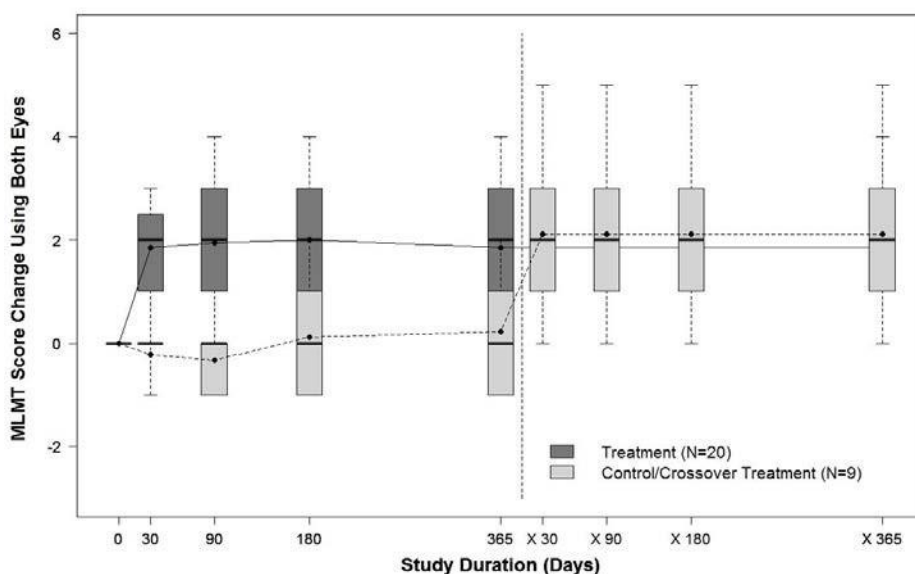


Note for Figure 6: \*subjects who were withdrawn or discontinued. The open circles are the baseline scores. The closed circles are the Year 1 scores. The numbers next to the solid circle represent score change at Year 1. The horizontal lines with arrows represent the magnitude of the score change and its direction. Arrows pointing towards the right represent improvement. The top section shows the results of the 21 subjects in the treatment group. The bottom section shows the results of the 10 subjects in the control group. Subjects in each group are chronologically organized by age, with the youngest subject at the top and the oldest subject at the bottom.

Analysis of white light FST testing showed statistically significant improvement from Baseline to Year 1 in the LUXTURN A treatment group compared to the control group. The change in visual acuity from Baseline to Year 1 was not significantly different between the LUXTURN A and control groups.

Figure 7 shows the effect of LUXTURN A over the two-year period in the LUXTURN A treatment group, as well as the effect in the control group after crossing over to receive subretinal injection of LUXTURN A. A median MLMT score change of two was observed for the LUXTURN A treatment group at Day 30, and this effect was sustained over the remaining follow-up visits throughout the two-year period. For the control group, a median MLMT score change of 0 was observed at all four follow up visits during the first year. However, after crossing-over to receive subretinal injection of LUXTURN A, the subjects in the control group showed a similar response to LUXTURN A as compared to the subjects in the LUXTURN A treatment group.

**Figure 7. MLMT Time-Course over Two Years: Using Both Eyes (Study 2)**



Note for Figure 7: Each box represents the middle 50% of distribution of MLMT score change. Vertical dotted lines represent additional 25% above and below the box. The horizontal bar within each box represents the median. The dot within each box represents the mean. The solid line connects the mean MLMT score changes over visits for the treatment group, including five visits during the first year and one visit at Year 2 (marked as x365). The dotted line connects the mean MLMT score change over visits for the control group, including five visits during the first year without receiving LUXTURN, and four visits within the second year (marked as x30, x90, x180, and x365) after cross-over at Year 1 to receive LUXTURN.

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Each carton of LUXTURN (NDC 71394 – 415-01) contains one single-dose vial of the LUXTURN (NDC 71394 – 065-01, 0.5 mL extractable volume) and two vials of Diluent (NDC 71394 – 716-01, 1.7 mL extractable volume in each vial). LUXTURN contains  $5 \times 10^{12}$  vector genomes (vg) per mL and requires a 1:10 dilution prior to administration.

Store LUXTURN and Diluent frozen at  $\leq -65^\circ\text{C}$ .

Following thaw of the vials, store at room temperature. Store diluted LUXTURN at room temperature [See Dosage and Administration 2.2].

LUXTURN is an adeno-associated virus vector-based gene therapy. Follow universal biohazard precautions for handling.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients and/or their caregivers of the following risks:

- Endophthalmitis and other eye infections

Serious infection can occur inside of the eye and may lead to blindness. In such cases, there is an urgent need for management without delay. Advise patients to call their healthcare provider if they experience new floaters, eye pain, or any change in vision.

- Permanent decline in visual acuity

Permanent decline in visual acuity may occur following subretinal injection of LUXTURN. Advise patients to contact their healthcare provider if they experience any change in vision.

- Retinal abnormalities

Treatment with LUXTURNA may cause some defects in the retina such as a small tear or a hole in the area or vicinity of the injection. Treatment may cause thinning of the central retina, loss of retinal cells and the choroid (layer of blood vessels that line the back of the eye), or bleeding in the retina. Advise patients to follow up with their healthcare provider on a regular basis and report any symptoms such as decreased vision, blurred vision, flashes of light, or floaters in their vision without delay.

- Increased intraocular pressure

Treatment with LUXTURNA may cause transient or persistent increase in intraocular pressure. If untreated, such increases in intraocular pressure may cause blindness. Advise patients to follow-up with their healthcare provider to detect and treat any increase in intraocular pressure.

- Expansion of intraocular air bubbles

Advise patients to avoid air travel, travel to high elevations, or scuba diving until the air bubble formed following administration of LUXTURNA has completely dissipated from the eye. A change in altitude while the air bubble is still present may cause irreversible damage.

- Cataract

Advise patients that following treatment with LUXTURNA, they may develop a new cataract, or any existing cataract may get worse.

- Shedding of LUXTURNA

Transient and low level shedding of LUXTURNA may occur in patient tears. Advise patients and/or their caregivers on proper handling of waste material generated from dressing, tears, and nasal secretion, which may include storage of waste material in sealed bags prior to disposal. These handling precautions should be followed for up to 7 days following LUXTURNA administration.

Manufactured by:  
Spark Therapeutics, Inc.  
3737 Market Street  
Philadelphia, PA 19104

US License #2056

**ANNEX I**

**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

## **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Luxturna 5 x 10<sup>12</sup> vector genomes/mL concentrate and solvent for solution for injection

## **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

### **2.1 General description**

Voretigene neparvovec is a gene transfer vector that employs an adeno-associated viral vector serotype 2 (AAV2) capsid as a delivery vehicle for the human retinal pigment epithelium 65 kDa protein (hRPE65) cDNA to the retina. Voretigene neparvovec is derived from naturally occurring AAV using recombinant DNA techniques.

### **2.2 Qualitative and quantitative composition**

Each mL of concentrate contains 5 x 10<sup>12</sup> vector genomes (vg).

Each single-dose 2 mL vial of Luxturna contains 0.5 extractable mL of concentrate which requires a 1:10 dilution prior to administration, see section 6.6.

After dilution each dose of Luxturna contains 1.5 x 10<sup>11</sup> vg in a deliverable volume of 0.3 mL.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## **3. PHARMACEUTICAL FORM**

Concentrate and solvent for solution for injection.

Following thaw from their frozen state, both the concentrate and the solvent are clear, colourless liquids with a pH of 7.3.

## **4. CLINICAL PARTICULARS**

### **4.1 Therapeutic indications**

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.

## 4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated and administered by a retinal surgeon experienced in performing macular surgery.

### Posology

Patients will receive a single dose of  $1.5 \times 10^{11}$  vg voretigene neparvovec in each eye. Each dose will be delivered into the subretinal space in a total volume of 0.3 mL. The individual administration procedure to each eye is performed on separate days within a close interval, but no fewer than 6 days apart.

### Immunomodulatory regimen

Prior to initiation of the immunomodulatory regimen and prior to administration of Luxturna, the patient must be checked for symptoms of active infectious disease of any nature, and in case of such infection the start of treatment must be postponed until after the patient has recovered.

Starting 3 days prior to the administration of Luxturna to the first eye, it is recommended that an immunomodulatory regimen is initiated following the schedule below (Table 1). Initiation of the immunomodulatory regimen for the second eye should follow the same schedule and supersede completion of the immunomodulatory regimen of the first eye.

**Table 1 Pre- and post-operative immunomodulatory regimen for each eye**

Pre-operative	3 days prior to Luxturna administration	Prednisone (or equivalent) 1 mg/kg/day (maximum of 40 mg/day)
Post-operative	4 days (including the day of administration)	Prednisone (or equivalent) 1 mg/kg/day (maximum of 40 mg/day)
	Followed by 5 days	Prednisone (or equivalent) 0.5 mg/kg/day (maximum of 20 mg/day)
	Followed by 5 days of one dose every other day	Prednisone (or equivalent) 0.5 mg/kg every other day (maximum of 20 mg/day)

### Special populations

#### *Elderly*

The safety and efficacy of voretigene neparvovec in patients  $\geq 65$  years old have not been established. However, no adjustment in dosage is necessary for elderly patients.

#### *Hepatic and renal impairment*

The safety and efficacy of voretigene neparvovec have not been established in patients with hepatic or renal impairment. No dose adjustment is required in these patients (see section 5.2).

#### *Paediatric population*

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



## Method of administration

Subretinal use.

Luxturna is a sterile concentrate solution for subretinal injection that requires thawing and dilution prior to administration (see section 6.6).

This medicinal product must not be administered by intravitreal injection.

Luxturna is a single-use vial for a single administration in one eye only. The product is administered as a subretinal injection after vitrectomy in each eye. It should not be administered in the immediate vicinity of the fovea to maintain foveal integrity (see section 4.4).

The administration of voretigene neparvovec should be carried out in the surgical suite under controlled aseptic conditions. Adequate anaesthesia should be given to the patient prior to the procedure. The pupil of the eye to be injected must be dilated and a broad-spectrum microbicide should be topically administered prior to the surgery according to standard medical practice.

### *Precaution to be taken before manipulating or administering the medicinal product*

This medicinal product contains genetically modified organisms. Personal protective equipment (to include laboratory coat, safety glasses and gloves) should be worn while preparing or administering voretigene neparvovec (see section 6.6).

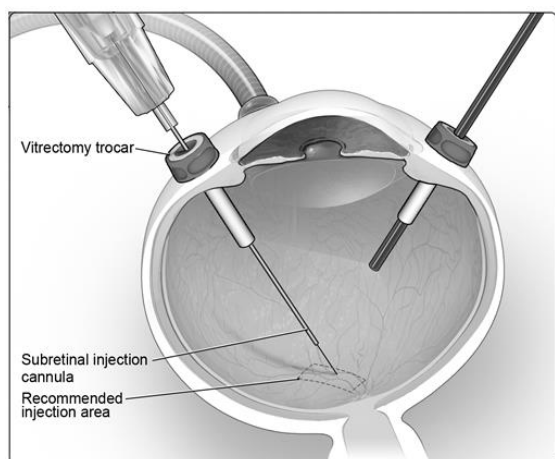
For instructions for preparation, accidental exposure to and disposal of Luxturna, see section 6.6.

## Administration

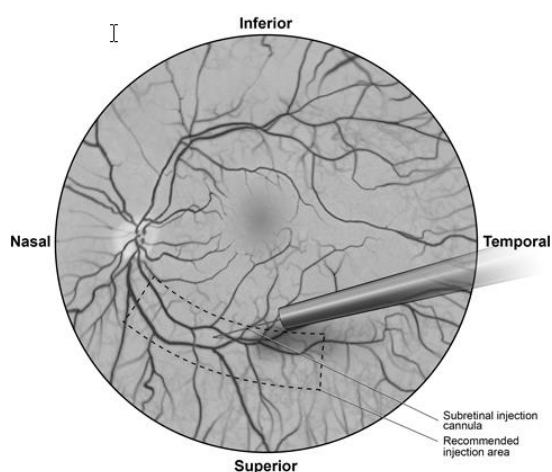
Follow the steps below to administer voretigene neparvovec to patients:

- Diluted Luxturna should be inspected visually prior to administration. If particulates, cloudiness, or discoloration are visible, the medicinal product must not be used.
- Connect the syringe containing the diluted product to the tubing and microcannula. The product is slowly injected through the tubing and microcannula to eliminate any air bubbles in the system.
- The volume of product available for injection is confirmed in the syringe, by aligning the plunger tip with the line that marks 0.3 mL.
- After vitrectomy is completed, Luxturna is administered by subretinal injection using a subretinal injection cannula introduced via pars plana (Figure 1A).
- Under direct visualisation, the tip of the subretinal injection cannula is placed in contact with the retinal surface. The recommended site of injection should be located along the superior vascular arcade, at least 2 mm distal to the centre of the fovea (Figure 1B). A small amount of the product is slowly injected until an initial subretinal bleb is observed, and then the remaining volume is slowly injected until the total 0.3 mL is delivered.

**Figure 1A Subretinal injection cannula introduced via pars plana**



**Figure 1B Tip of the subretinal injection cannula placed within the recommended site of injection (surgeon's view)**



- At the completion of the injection, the subretinal injection cannula is removed from the eye.
- After injection, any unused product must be discarded. The back-up syringe may not be retained. Refer to local biosafety guidelines applicable for disposal of the product.
- Fluid-air exchange is performed, carefully avoiding fluid drainage near the retinotomy created for the subretinal injection.
- Supine head positioning is initiated immediately in the post-operative period and upon discharge should be maintained by the patient for 24 hours.

#### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients listed in section 6.1.

Ocular or periocular infection.

Active intraocular inflammation.

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

Proper aseptic techniques should always be used for the preparation and administration of Luxturna.

The following adverse reactions have been observed with the administration procedure:

- Eye inflammation (including endophthalmitis), retinal tear and retinal detachment. Patients should be instructed to report any symptoms suggestive of endophthalmitis or retinal detachment without delay and should be managed appropriately.
- Retinal disorder (foveal thinning, loss of foveal function), macular hole, maculopathy (epiretinal membrane, macular pucker) and eye disorder (foveal dehiscence).
- Increase in intraocular pressure. Intraocular pressure should be monitored prior to and following administration of the medicinal product and managed appropriately. Patients should be instructed to avoid air travel or other travel to high elevations until the air bubble formed as a result of administration of Luxturna has completely dissipated from the eye. A time period of up to one week or more following injection may be required before dissipation of the air bubble; this should be verified on ophthalmic examination. A rapid increase in altitude while the air bubble is still present can cause a rise in eye pressure and irreversible vision loss.

Temporary visual disturbances, such as blurred vision and photophobia, may occur during the weeks that follow the treatment. Patients should be instructed to contact their healthcare professional if visual disturbances persist. Patients should avoid swimming because of an increased risk of infection in the eye. Patients should avoid strenuous physical activity because of an increased risk of injury to the eye. Patients may resume swimming and strenuous activity, after a minimum of one to two weeks, on the advice of their healthcare professional.

##### Shedding

Transient and low-level vector shedding may occur in patient tears (see section 5.2).

Patients/caregivers should be advised to handle waste material generated from dressings, tears and nasal secretion appropriately, which may include storage of waste material in sealed bags prior to disposal. These handling precautions should be followed for 14 days after administration of voretigene neparvovec. It is recommended that patients/caregivers wear gloves for dressing changes and waste disposal, especially in case of underlying pregnancy, breast-feeding and immunodeficiency of caregivers.

Patients treated with Luxturna should not donate blood, organs, tissues and cells for transplantation.

##### Immunogenicity

To reduce the potential for immunogenicity patients should receive systemic corticosteroids before and after the subretinal injection of voretigene neparvovec to each eye (see section 4.2). The corticosteroids may decrease the potential immune reaction to either vector capsid (adeno-associated virus serotype 2 [AAV2] vector) or transgene product (retinal pigment epithelial 65 kDa protein [RPE65]).

##### Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

##### Sodium content

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e. essentially 'sodium-free'.

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

There are no known clinically significant interactions. No interaction studies have been performed.

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

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

##### Pregnancy

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

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

##### Breast-feeding

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

##### Fertility

No clinical data on the effect of the medicinal product on fertility are available. Effects on male and female fertility have not been evaluated in animal studies.

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Voretigene neparvovec has minor influence on the ability to drive and use machines. Patients may experience temporary visual disturbances after receiving subretinal injection of Luxturna. Patients should not drive or use heavy machines until visual function has recovered sufficiently, as advised by their ophthalmologist.

#### **4.8 Undesirable effects**

##### Summary of the safety profile

There were three non-serious adverse reactions of retinal deposits in three of 41 (7%) subjects that were considered to be related to voretigene neparvovec. All three of these events were a transient appearance of asymptomatic subretinal precipitates inferior to the retinal injection site, 1-6 days after injection and resolved without sequelae.

Serious adverse reactions related to the administration procedure were reported in three subjects during the clinical programme. One of 41 (2%) subjects reported a serious event of intraocular pressure increased (secondary to administration of depo-steroid) that was associated with treatment for endophthalmitis related to the administration procedure and resulted in optic atrophy, and one of 41 (2%) subjects reported a serious event of retinal disorder (loss of foveal function) that was assessed as related to the administration procedure. One of 41 (2%) subjects reported a serious event of retinal detachment that was assessed as related to the administration procedure.

The most common adverse reactions (incidence  $\geq 5\%$ ) related to the administration procedure were conjunctival hyperaemia, cataract, increased intraocular pressure, retinal tear, dellen, macular hole, subretinal deposits, eye inflammation, eye irritation, eye pain and maculopathy (wrinkling on the surface of the macula).

#### Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions are listed by system organ class and frequency using the following convention: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), very rare ( $< 1/10,000$ ), not known (cannot be estimated from the available data).

**Table 2 Adverse reactions related to voretigene neparvovec**

System organ class / Frequency	Adverse reactions
<b>Eye disorders</b>	
Common	Retinal deposits

**Table 3 Adverse reactions related to administration procedure**

System organ class / Frequency	Adverse reactions
<b>Psychiatric disorders</b>	
Common	Anxiety
<b>Nervous system disorders</b>	
Common	Headache, dizziness
<b>Eye disorders</b>	
Very common	Conjunctival hyperaemia, cataract
Common	Retinal tear, dellen, macular hole, eye inflammation, eye irritation, eye pain, maculopathy, choroidal haemorrhage, conjunctival cyst, eye disorder, eye swelling, foreign body sensation in eyes, macular degeneration, endophthalmitis, retinal detachment, retinal disorder, retinal haemorrhage
Not known*	Vitreous opacities, chorioretinal atrophy**
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
Common	Nausea, vomiting, abdominal pain upper, lip pain
<b>Skin and subcutaneous disorders</b>	
Common	Rash, swelling face
<b>Investigations</b>	
Very common	Intraocular pressure increased
Common	Electrocardiogram T wave inversion
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	
Common	Endotracheal intubation complication, wound dehiscence

\*This adverse reaction has been reported during post-marketing experience.

\*\*Includes retinal degeneration, retinal depigmentation and injection site atrophy

#### Description of select adverse reactions

##### Chorioretinal atrophy

Chorioretinal atrophy was reported as progressive in some patients. Events were temporally related to treatment and occurred in the estimated treated area of the bleb site. In reported post-injection retinal atrophies, there was no evidence of foveal involvement or significant visual functional impairment reported in patients.

## Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

## **4.9 Overdose**

There is no clinical experience with overdose of voretigene neparvovec. Symptomatic and supportive treatment, as deemed necessary by the treating physician, is advised in case of overdose.

# **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

## **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Ophthalmologicals, other ophthalmologicals, ATC code: S01XA27.

### Mechanism of action

The retinal pigment epithelium-specific 65 kilodalton protein (RPE65) is located in the retinal pigment epithelial cells and converts all-trans-retinol to 11-cis-retinol, which subsequently forms the chromophore, 11-cis-retinal, during the visual (retinoid) cycle. These steps are critical in the biological conversion of a photon of light into an electrical signal within the retina. Mutations in the *RPE65* gene lead to reduced or absent RPE65 all-trans-retinyl isomerase activity, blocking the visual cycle and resulting in vision loss. Over time, accumulation of toxic precursors leads to the death of retinal pigment epithelial cells, and subsequently to progressive photoreceptor cell death. Individuals with biallelic *RPE65* mutation-associated retinal dystrophy exhibit vision loss, including impaired visual function parameters such as visual acuity and visual fields often during childhood or adolescence; this loss of vision ultimately progresses to complete blindness.

Injection of voretigene neparvovec into the subretinal space results in transduction of retinal pigment epithelial cells with a cDNA encoding normal human RPE65 protein (gene augmentation therapy), providing the potential to restore the visual cycle.

### Clinical efficacy and safety

The long-term safety and efficacy of Luxturna were assessed in a Phase 1 safety and dose escalation study (101), in which 12 subjects received unilateral subretinal injections of voretigene neparvovec; a follow-on study (102) in which voretigene neparvovec was administered to the contralateral eye in 11 of the 12 subjects who participated in the dose escalation study; a one-year, open-label Phase 3 controlled study (301) in which 31 subjects were randomised at two sites; and the continuation of the Phase 3 study, in which the 9 control subjects crossed over and received the intervention. A total of 41 subjects (81 eyes injected [one Phase 1 subject did not meet eligibility criteria for a second injection]) participated in the clinical programme. All participants had a clinical diagnosis of Leber congenital amaurosis, and some may have also had prior or additional clinical diagnoses, including retinitis pigmentosa. Confirmed biallelic *RPE65* mutations and the presence of sufficient viable retinal cells (an area of retina within the posterior pole of >100 micron thickness, as estimated by optical coherence tomography [OCT]) were established for all participants.

### Phase 3 study

Study 301 was an open-label, randomised, controlled study. 31 subjects were enrolled, 13 males and 18 females. The average age was 15 years (range 4 to 44 years), including 64% paediatric subjects (n=20, age from 4 to 17 years) and 36% adults (n=11). All subjects had a diagnosis of Leber's congenital amaurosis owing to *RPE65* mutations confirmed by genetic analysis in a certified laboratory.

21 subjects were randomised to receive subretinal injection of voretigene neparvovec. Visual acuity (LogMAR) of the first eye of these subjects at baseline was 1.18 (0.14), mean (SE). One subject discontinued from the study prior to treatment. 10 subjects were randomised to the control (non-intervention) group. Visual acuity (LogMAR) of the first eye of these subjects at baseline was 1.29 (0.21), mean (SE). One subject in the control group withdrew consent and was discontinued from the study. The nine subjects who were randomised to the control group were crossed over to receive subretinal injection of voretigene neparvovec after one year of observation. Each eye was administered a single subretinal injection of  $1.5 \times 10^{11}$  vg voretigene neparvovec in a total volume of 300  $\mu$ L. The interval between injection to the eyes for each subject was from 6 to 18 days.

The primary endpoint of the Phase 3 study measured the mean change from baseline to one year in binocular multi-luminance mobility testing (MLMT) between the intervention and control groups. The MLMT was designed to measure changes in functional vision, specifically the ability of a subject to navigate a course accurately and at a reasonable pace at different levels of environmental illumination. This ability depends on the subject's visual acuity, visual field and the extent of nyctalopia (decreased ability to perceive and/or see in dim light), each of which are functions specifically affected by the retinal disease associated with *RPE65* mutations. In the Phase 3 study, the MLMT used seven levels of illumination ranging from 400 lux to 1 lux (corresponding to, for example, a brightly lit office down to a moonless summer night). The testing of each subject was videotaped and assessed by independent graders. A positive change score reflects passing the MLMT at a lower light level and a lux score of 6 reflects the maximum possible MLMT improvement. Three secondary endpoints were also tested: full-field light sensitivity threshold (FST) testing using white light; the change in MLMT score for the first assigned eye; and visual acuity (VA) testing.

At baseline, subjects achieved pass marks on the mobility test at between 4 and 400 ambient lux.

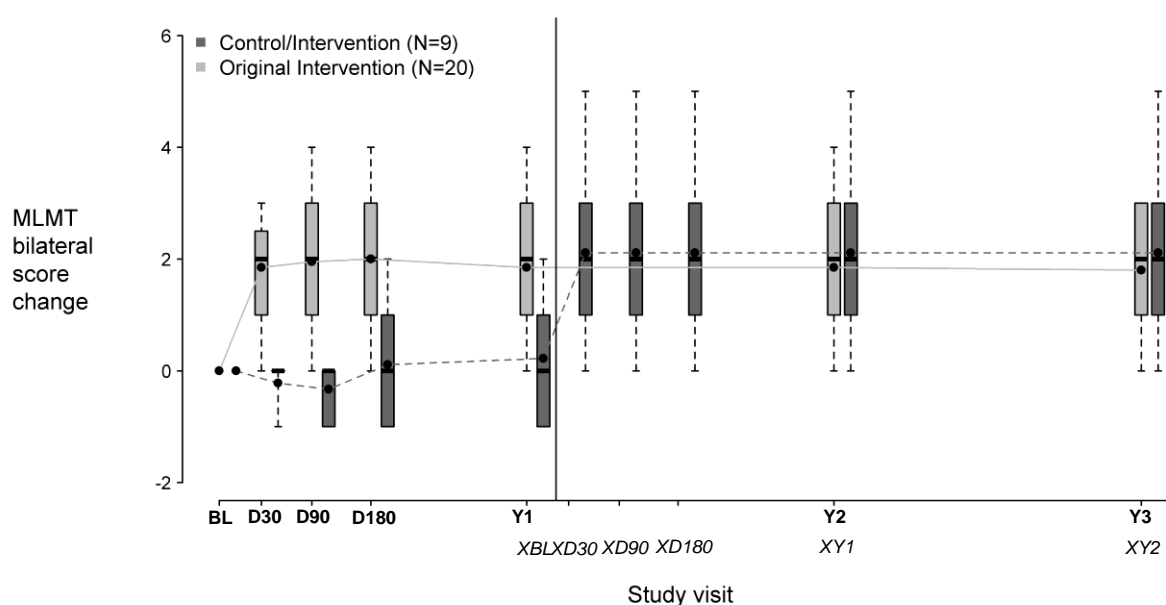
**Table 4** Changes in MLMT score: year 1, compared to baseline (ITT population: n=21 intervention, n=10 control)

Change in MLMT score	Difference (95% CI) Intervention-Control	p-value
using binocular vision	1.6 (0.72, 2.41)	0.001
using assigned first eye only	1.7 (0.89, 2.52)	0.001
using assigned second eye only	2.0 (1.14, 2.85)	<0.001

The monocular MLMT change score significantly improved in the treatment group and was similar to the binocular MLMT results (see Table 4).

Figure 2 shows the effect of the medicinal product over the three-year period in the voretigene neparvec treatment group, as well as the effect in the control group after crossing over to receive subretinal injection of voretigene neparvec. Significant differences in binocular MLMT performance were observed for the voretigene neparvec treatment group at day 30 and were maintained over the remaining follow-up visits throughout the three-year period, compared to no change in the control group. However, after crossing-over to receive subretinal injection of voretigene neparvec, the subjects in the control group showed a similar response to the voretigene neparvec as compared to the subjects in the voretigene neparvec treatment group.

**Figure 2** Change in MLMT score using binocular vision versus time before / after exposure to voretigene neparvec



Each box represents the middle 50% of distribution of MLMT score change. Vertical dotted lines represent additional 25% above and below the box. The horizontal bar within each box represents the median. The dot within each box represents the mean. The solid line connects the mean MLMT score changes over visits for the treatment group. The dotted line connects the mean MLMT score change over visits for the control group, including five visits during the first year without receiving voretigene neparvec. The control group was administered voretigene neparvec after 1 year of observation.

BL: baseline;

D30, D90, D180: 30, 90 and 180 days after start of study;

Y1, Y2, Y3: one, two and three years after start of study;

XBL; XD30; XD90; XD180: baseline, 30, 90 and 180 days after start of study for control crossover group;

XY1; XY2: one and two years after start of study for control crossover group.



Results of full-field light sensitivity testing at the first study year: white light [Log10(cd.s/m<sup>2</sup>)] are shown in Table 5 below.

**Table 5 Full-field light sensitivity testing**

Full-field light sensitivity testing – First assigned eye (ITT)			
	Intervention, N = 21		
	Baseline	Year 1	Change
N	20	20	19
Mean (SE)	-1.23 (0.10)	-3.44 (0.30)	-2.21 (0.30)
	Control, N = 10		
N	9	9	9
Mean (SE)	-1.65 (0.14)	-1.54 (0.44)	0.12 (0.45)
	Difference (95% CI) (Intervention-Control) -2.33 (-3.44, -1.22), p<0.001		
Full-field light sensitivity testing – Second assigned eye (ITT)			
	Intervention, N = 21		
	Baseline	Year 1	Change
N	20	20	19
Mean (SE)	-1.35 (0.09)	-3.28 (0.29)	-1.93 (0.31)
	Control, N = 10		
N	9	9	9
Mean (SE)	-1.64 (0.14)	-1.69 (0.44)	0.04 (0.46)
	Difference (95% CI) (Intervention-Control) -1.89 (-3.03, -0.75), p=0.002		
Full-field light sensitivity testing - Averaged across both eyes (ITT)			
Difference (95% CI) (Intervention-Control): -2.11 (-3.19, -1.04), p<0.001			

Improvement in full-field light sensitivity was maintained for up to 3 years after exposure to voretigene neparvovec.

At one year after exposure to voretigene neparvovec, improvement in visual acuity of at least 0.3 LogMAR occurred in 11/20 (55%) of the first-treated eyes and 4/20 (20%) of the second-treated eyes in the intervention group; no one in the control group displayed such an improvement of visual acuity in either the first or second eye.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

Voretigene neparvovec is expected to be taken up by cells through heparin sulphate proteoglycan receptors and be degraded by endogenous proteins and DNA catabolic pathways.

### Nonclinical biodistribution

Biodistribution of Luxturna was evaluated at three months following subretinal administration in non-human primates. The highest levels of vector DNA sequences were detected in intraocular fluids (anterior chamber fluid and vitreous) of vector-injected eyes. Low levels of vector DNA sequences were detected in the optic nerve of the vector-injected eye, optic chiasm, spleen and liver, and sporadically in the stomach and lymph nodes. In one animal administered with Luxturna at  $7.5 \times 10^{11}$  vg (5 times the recommended per eye dose), vector DNA sequences were detected in colon, duodenum and trachea. Vector DNA sequences were not detected in gonads.

### Clinical pharmacokinetics and shedding

The vector shedding and biodistribution were evaluated in tears from both eyes, serum and whole blood of subjects in the Phase 3 clinical study. In 13/29 (45%) subjects receiving bilateral administrations, Luxturna vector DNA sequences were detected in tear samples; most of these subjects were negative after the day 1 post-injection visit, however, four of these subjects had positive tear samples beyond the first day, one subject up to day 14 post-second eye injection. Vector DNA sequences were detected in serum in 3/29 (10%) subjects, including two with positive tear samples, and only up to day 3 following each injection. Overall, transient and low levels of vector DNA were detected in tear and occasional serum samples from 14/29 (48%) of subjects in the Phase 3 study.

### Pharmacokinetics in special populations

No pharmacokinetic studies with voretigene neparvovec have been conducted in special populations.

### Hepatic and renal impairment

Luxturna is injected directly into the eye. Liver and kidney function, cytochrome P450 polymorphisms and ageing are not expected to influence the clinical efficacy or safety of the product. Therefore, no adjustment in dosage is necessary for patients with hepatic or renal impairment.

## **5.3 Preclinical safety data**

Ocular histopathology of dog and non-human primate eyes exposed to voretigene neparvovec showed only mild changes, which were mostly related to healing from surgical injury. In an earlier toxicology study, a similar AAV2 vector administered subretinally in dogs at a dose of 10 times the recommended dose resulted in focal retinal toxicity and inflammatory cell infiltrates histologically in regions exposed to the vector. Other findings from voretigene neparvovec non-clinical studies included occasional and isolated inflammatory cells in the retina, with no apparent retinal degeneration. Following a single vector administration, dogs developed antibodies to the AAV2 vector capsid which were absent in naïve non-human primates.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### Concentrate

Sodium chloride  
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate (for pH adjustment)  
Disodium hydrogen phosphate dihydrate (for pH adjustment)  
Poloxamer 188  
Water for injections

#### Solvent

Sodium chloride  
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate (for pH adjustment)  
Disodium hydrogen phosphate dihydrate (for pH adjustment)  
Poloxamer 188  
Water for injections

### **6.2 Incompatibilities**

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

### 6.3 Shelf life

#### Unopened frozen vials

3 years

#### After thawing and dilution

Once thawed, the medicinal product should not be re-frozen and be left at room temperature (below 25 °C).

Following dilution under aseptic conditions, the solution must be used immediately; if not used immediately, the storage time at room temperature (below 25 °C) should be no longer than 4 hours.

### 6.4 Special precautions for storage

Concentrate and solvent must be stored and transported frozen at  $\leq -65$  °C.

For storage conditions after thawing and dilution of the medicinal product, see section 6.3.

### 6.5 Nature and contents of container

0.5 mL extractable volume of concentrate in 2 mL cyclic olefin polymer vial with a chlorobutyl rubber stopper sealed in place with an aluminium flip-off seal.

1.7 mL extractable volume of solvent in a 2 mL cyclic olefin polymer vial with a chlorobutyl rubber stopper sealed in place with an aluminium flip-off seal.

Each foil pouch includes a carton containing 1 vial of concentrate and 2 vials of solvent.

### 6.6 Special precautions for disposal and other handling

Each carton containing 1 vial of concentrate and 2 vials of solvent is for single use only.

Luxturna should be inspected visually prior to administration. If particulates, cloudiness, or discoloration are visible, the single-dose vial must not be used.

Accidental exposure must be avoided. Local biosafety guidelines for preparation, administration and handling of voretigene neparvovec should be followed.

- Personal protective equipment (to include laboratory coat, safety glasses and gloves) should be worn while preparing or administering voretigene neparvovec.
- Accidental exposure to voretigene neparvovec, including contact with skin, eyes and mucous membranes, is to be avoided. Any exposed wounds should be covered before handling.
- All spills of voretigene neparvovec must be treated with a virucidal agent such as 1% sodium hypochlorite and blot using absorbent materials.
- All materials that may have come in contact with voretigene neparvovec (e.g. vial, syringe, needle, cotton gauze, gloves, masks or dressings) must be disposed of in accordance with local biosafety guidelines.

#### Accidental exposure

- In the event of an accidental occupational exposure (e.g. through a splash to the eyes or mucous membranes), flush with clean water for at least 5 minutes.
- In the event of exposure to broken skin or needlestick injury, clean the affected area thoroughly with soap and water and/or a disinfectant.

This medicinal product contains genetically modified organisms. Unused medicinal product must be disposed of in compliance with the local biosafety guidelines.

### Preparation

Preparation of Luxturna should be performed within 4 hours of beginning the administration procedure, in accordance with the following recommended procedure performed under aseptic conditions.

Thaw one single-dose vial of concentrate and two vials of solvent at room temperature. Gently invert the vials five times to mix the contents.

Inspect for any visual particulates or any anomalies. Any anomalies or appearance of visual particulates should be reported to the Marketing Authorisation Holder and product should not be used.

Transfer 2.7 mL of solvent taken from the two thawed vials and dispense into a sterile 10 mL empty glass vial using a 3 mL syringe.

For dilution, draw 0.3 mL of thawed concentrate into a 1 mL syringe and add it to the 10 mL sterile vial containing the solvent. Gently invert the vial at least five times for proper mixing. Inspect for any visual particulates. The diluted solution should be clear to slightly opalescent. Label the 10 mL glass vial containing the diluted concentrate as follows: 'Diluted Luxturna'.

Do not prepare syringe if the vial shows any damage or if any visual particulates are observed. Prepare the syringes for injection by drawing 0.8 mL of the diluted solution into a sterile 1 mL syringe. Repeat the same procedure to prepare a backup syringe. The product-filled syringes should then be transferred in a designated transport container to the surgical suite.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ireland

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/18/1331/001

## **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

22 November 2018

## **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE  
SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR  
BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY  
AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE  
MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO  
THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL  
PRODUCT**

**A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND  
MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Spark Therapeutics Inc.  
3737 Market Street, Suite 1300  
Philadelphia  
PA19104  
United States

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Germany

**B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

**C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING  
AUTHORISATION**

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

**D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND  
EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.
- **Additional risk minimisation measures**

Prior to launch of LUXTURN A in each Member State the Marketing Authorisation Holder (MAH) must agree about the content and format of the educational programme, including communication media, distribution modalities, and any other aspects of the programme, with the National Competent Authority (NCA).

The MAH shall ensure that in each Member State (MS) where LUXTURNA is marketed, the product is distributed through treatment centres where qualified staff (i.e. vitreoretinal surgeons and pharmacists) have participated in the mandatory educational program about use of the product and pharmacy training, in order to ensure LUXTURNA correct use so as to minimise the risks associated with its administration and/or the administration procedure (increased intraocular pressure, retinal tear, macular disorders, cataract, intraocular inflammation and/or infection related to the procedure and retinal detachment, third party transmission).

Criteria for Study sites/treatment centres should include:

1. Presence of a specialist ophthalmologist with expertise in care and treatment of patients with inherited retinal dystrophy (IRD);
2. Presence of or affiliation with a retinal surgeon experienced in sub-retinal surgery and capable of administering LUXTURNA;
3. Presence of a clinical pharmacy capable of handling and preparing AAV vector-based gene therapy products;

Training and instructions for safe handling and disposal of affected materials for 14 days following product administration should also be provided along with information regarding exclusion from donation of blood, organs, tissues, and cells for transplantation after LUXTURNA administration.

The qualified staff (i.e. vitreoretinal surgeons and pharmacists) at the treatment centres should be provided with educational materials including:

- Summary of Product Characteristics (SmPC);
- Surgical education for LUXTURNA administration, including description of materials and procedures needed to perform LUXTURNA subretinal injection

or

- Pharmacy training manual, including information on LUXTURNA preparation and storage;

Patients and their caregivers should be provided with the patient information pack, including:

- Patient Information Leaflet (PIL), which should also be available in alternative formats (including large print and as audio file);
- A patient card
  - Highlights the importance of follow-up visits and reporting side effects to the patient's physician.
  - Inform healthcare professionals that the patient has received gene therapy, and the importance of reporting adverse events.
  - Contact information for adverse event reporting.
  - Patient card will be available in alternative formats including large print and as an audio file. Information on how to obtain the special formats will be provided in the patient card.

- **Obligation to conduct post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

Description	Due date
SPKRPE-EUPASS: Non-interventional post-authorisation safety study (PASS): In order to further characterise the safety including long-term safety of Luxturna, the applicant should conduct and submit a study based on data from a disease registry in patients vision loss due to inherited retinal dystrophy caused by confirmed biallelic RPE65 mutations.	30 June 2030
AAV2-hRPE65v2-LTFU-01: In order to further evaluate the long-term efficacy and safety outcomes of Luxturna in adult and paediatric patients with vision loss due to inherited retinal dystrophy caused by confirmed biallelic RPE65 mutations, the applicant should submit the long-term efficacy and safety follow-up of trial participants who received Luxturna in the clinical programme (15-year follow-up).	31 December 2031

**ANNEX III**  
**LABELLING AND PACKAGE LEAFLET**



## **A. LABELLING**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****POUCH****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Luxturna 5 x 10<sup>12</sup> vector genomes/mL concentrate and solvent for solution for injection  
voretigene neparvovec

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each mL of concentrate contains 5 x 10<sup>12</sup> vector genomes of voretigene neparvovec.

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Excipients: sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium hydrogen phosphate dihydrate, poloxamer 188, water for injections.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Concentrate and solvent for solution for injection

1 vial concentrate  
2 vials solvent

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

For single administration by subretinal injection into one (1) eye.  
Dilute before use.  
Read the package leaflet before use.  
Subretinal use after dilution.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Store and transport frozen at  $\leq -65$  °C.

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

Discard unused product.

This medicine contains genetically modified organisms.

Unused medicine must be disposed of in compliance with the local biosafety guidelines.

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ireland

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/18/1331/001

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY****15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification for not including Braille accepted.

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC  
SN  
NN

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE INTERMEDIATE PACKAGING****CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Luxturna 5 x 10<sup>12</sup> vector genomes/mL concentrate and solvent for solution for injection  
voretigene neparvovec

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each mL of concentrate contains 5 x 10<sup>12</sup> vector genomes of voretigene neparvovec.

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Excipients: sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium hydrogen phosphate dihydrate, poloxamer 188, water for injections.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Concentrate and solvent for solution for injection

1 vial concentrate  
2 vials solvent

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

For single administration by subretinal injection into one (1) eye.  
Dilute before use.  
Read the package leaflet before use.  
Subretinal use after dilution.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Store and transport frozen at  $\leq -65^{\circ}\text{C}$ .

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

Discard unused product.

This medicine contains genetically modified organisms.

Unused medicine must be disposed of in compliance with the local biosafety guidelines.

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ireland

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/18/1331/001

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY****15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification for not including Braille accepted.

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE****18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS****VIAL LABEL (CONCENTRATE)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Luxturna  $5 \times 10^{12}$  vector genomes/mL concentrate for solution for injection  
voretigene neparvovec  
Subretinal use

**2. METHOD OF ADMINISTRATION****3. EXPIRY DATE**

EXP

**4. BATCH NUMBER**

Lot

**5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT**

Single-dose vial, 0.5 mL extractable volume

**6. OTHER**

Dilute before use.  
Discard unused product.  
Store at  $\leq -65$  °C.

<b>MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS</b> <b>VIAL LABEL (SOLVENT)</b>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION</b>
------------------------------------------------------------------------

Solvent for Luxturna

<b>2. METHOD OF ADMINISTRATION</b>
------------------------------------

<b>3. EXPIRY DATE</b>
-----------------------

EXP

<b>4. BATCH NUMBER</b>
------------------------

Lot

<b>5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT</b>
----------------------------------------------------

1.7 mL extractable volume

<b>6. OTHER</b>
-----------------

Store at  $\leq -65$  °C.

## **B. PACKAGE LEAFLET**



## Package leaflet: Information for the patient

### **Luxturna 5 x 10<sup>12</sup> vector genomes/mL concentrate and solvent for solution for injection** voretigene neparvovec

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

**Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.**

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

#### **What is in this leaflet:**

1. What Luxturna is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Luxturna
3. How Luxturna is given to you
4. Possible side effects
5. How Luxturna is stored
6. Contents of the pack and other information

#### **1. What Luxturna is and what it is used for**

Luxturna is a gene therapy product that contains the active substance voretigene neparvovec.

Luxturna is used for the treatment of adults and children with vision loss due to inherited retinal dystrophy caused by mutations in the *RPE65* gene. These mutations prevent the body from producing a protein needed for vision and so lead to loss of sight and eventual blindness.

The active substance in Luxturna, voretigene neparvovec, is a modified virus that contains a working copy of the *RPE65* gene. After injection it delivers this gene into the cells of the retina, the layer at the back of the eye that detects light. This enables the retina to produce the proteins needed for vision. The virus used to deliver the gene does not cause disease in humans.

Luxturna will be given to you only if genetic testing shows that your vision loss is caused by mutations in the *RPE65* gene.

#### **2. What you need to know before you are given Luxturna**

##### **You will not be given Luxturna**

- if you are allergic to voretigene neparvovec or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- if you have an eye infection
- if you have eye inflammation

If any of the above applies to you, or if you are unsure of any of the above, please talk to your doctor before you receive Luxturna.

## **Warnings and precautions**

Before receiving treatment with Luxturna:

- Tell your doctor if you have signs of an eye infection or eye inflammation, for example if you have eye redness, sensitivity to light, eye swelling or eye pain.
- Tell your doctor if you have an active infection of any sort. Your doctor may delay your treatment until your infection is gone because this medicine may make it more difficult for you to fight an infection. See also section 3.

After receiving Luxturna:

- Get immediate care from your doctor if your eye or eyes become red, painful, sensitive to light, you see flashes or floaters in your vision, or if you notice any worsening or blurred vision.
- You should avoid air travel or other travel to high elevations until advised by your doctor. During treatment with this medicine, the doctor inserts an air bubble in the eye, which is slowly absorbed by your body. Until the bubble is fully absorbed, air travel or other travel to high elevations may make the bubble expand and lead to eye damage, including vision loss. Please talk to your doctor before travelling.
- You should avoid swimming because of an increased risk of infection in the eye. Please talk to your doctor before going to swim after receiving treatment with Luxturna.
- You should avoid strenuous physical activity because of an increased risk of injury to the eye. Please talk to your doctor before beginning to engage in strenuous physical activity after receiving Luxturna.
- Some people develop cataracts. A cataract is clouding of the natural lens inside the eye that can make it harder to see clearly. The development or worsening of cataracts is a known complication of the eye surgery that will be required before you receive Luxturna. There is an additional risk of cataract if the lens inside the eye is damaged by the needle used to inject the medicine into the back of the eye.
- You may have temporary visual disturbances, such as light sensitivity, and blurred vision. Tell your doctor about any visual disturbances that you experience. Your doctor may be able to help reduce any discomfort caused by these temporary disturbances.
- Some medicine may be present in your tears. You and your caregiver should place any used dressings and waste material with tears and nasal secretions in sealed bags before disposing of them. You should follow these precautions for 14 days.
- You and your caregiver, especially if pregnant, breast-feeding or with a suppressed immune system, should wear gloves during dressing changes and when disposing of the dressings and other waste material. Follow these precautions for 14 days after the treatment.
- You will not be able to donate blood, organs, tissues and cells for transplantation after you have been treated with Luxturna.

## **Children and adolescents**

Luxturna has not been studied in children under four years of age.

## **Other medicines and Luxturna**

Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

## **Pregnancy, breast-feeding and fertility**

If you are pregnant or breast-feeding, think you might be pregnant, or are planning to have a baby, ask your doctor or nurse for advice before being treated with Luxturna.

The effects of this medicine on pregnancy and the unborn child are not known. As a precaution, you should not receive Luxturna while you are pregnant.

Luxturna has not been studied in breast-feeding women. It is not known whether it passes into breast milk. Ask your doctor whether you should stop breast-feeding after receiving Luxturna.

There is no information on the effect of Luxturna on male or female fertility.

**Driving and using machines**

You may have temporary visual disturbances after receiving Luxturna. Do not drive or use heavy machines until your vision has recovered. Talk to your doctor before resuming these activities.

**Luxturna contains sodium**

Luxturna contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e. essentially 'sodium-free'.

**3. How Luxturna is given to you**

Luxturna will be given to you in an operating room by surgeons experienced in performing eye surgery.

Luxturna is given under anaesthesia. Your doctor will talk to you about the anaesthesia and how it will be given to you.

Your doctor will carry out eye surgery to remove the clear gel inside the eye, and then inject Luxturna directly under your retina, the thin light-sensing layer at the back of that eye. This will be repeated on your other eye at least 6 days afterwards. You will need to stay for post-operative observation for a few hours after each procedure to monitor your recovery and watch for any side effects from the surgery or the anaesthesia.

Before Luxturna treatment is started, your doctor may prescribe a medicine that will suppress your immune system (the body's natural defences) so that it will not try to fight the Luxturna when it is given. It is important that you take this medicine according to the instructions given. Do not stop taking the medicine without first talking to your doctor.

**If you are given more Luxturna than you should be**

As this medicine is given to you by a doctor, it is unlikely that you will be given too much. If it does occur, your doctor will treat the symptoms as necessary. Tell your doctor or nurse if you have any visual problems.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or nurse.

**4. Possible side effects**

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

The following side effects may happen with Luxturna:

**Common (may affect up to 1 in 10 people)**

- Deposits under the retina

The following side effects may happen with the injection procedure:

**Very common (may affect more than 1 in 10 people)**

- Redness of the eye
- Cataract (clouding of the lens)
- Increased pressure in the eye

**Common (may affect up to 1 in 10 people)**

- Break in the retina
- Eye pain
- Eye swelling
- Detachment of the retina
- Nausea (feeling sick), vomiting, abdominal (belly) pain, lip pain
- Change of the electrical activity of the heart
- Headache, dizziness
- Rash, facial swelling
- Anxiety
- Problems associated with the placement of a breathing tube in the windpipe
- Breakdown of the surgical wound

**Not known (frequency cannot be estimated from the available data)**

- Clouding in the gel-like substance inside the eye (vitreous opacities)
- Atrophy of the (chorio)retina

Damage to the tissues of the eye may be accompanied by bleeding and swelling and an increased risk of infection. There is reduced vision in the days after surgery that usually improves; tell your doctor if vision does not return.

**Reporting of side effects**

If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

**5. How Luxturna is stored**

Luxturna will be stored by the healthcare professionals at your healthcare facility.

Concentrate and solvent must be stored and transported frozen at  $\leq -65^{\circ}\text{C}$ . Once thawed, the medicine should not be re-frozen and should be left at room temperature (below  $25^{\circ}\text{C}$ ).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and carton after EXP.

**6. Contents of the pack and other information****What Luxturna contains**

- The active substance is voretigene neparvovec. Each mL of concentrate contains  $5 \times 10^{12}$  vector genomes (vg). The concentrate (0.5 mL extractable volume in a single-dose 2 mL vial) requires a 1:10 dilution prior to administration.
- Each dose of diluted solution contains  $1.5 \times 10^{11}$  vector genomes of voretigene neparvovec in a deliverable volume of 0.3 mL.
- The other ingredients of the concentrate are sodium chloride (see end of section 2), sodium dihydrogen phosphate monohydrate (for pH adjustment), disodium hydrogen phosphate dihydrate (for pH adjustment), poloxamer 188 and water for injections.
- The solvent contains sodium chloride (see end of section 2), sodium dihydrogen phosphate monohydrate (for pH adjustment), disodium hydrogen phosphate dihydrate (for pH adjustment), poloxamer 188 and water for injections.

**What Luxturna looks like and contents of the pack**

Luxturna is a clear, colourless concentrate for solution for subretinal injection, supplied in a clear plastic vial. The solvent is a clear, colourless liquid supplied in a clear plastic vial.

Each foil pouch includes a carton containing 1 vial of concentrate and 2 vials of solvent.

**Marketing Authorisation Holder**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ireland

**Manufacturer**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**This leaflet was last revised in**

**Other sources of information**

This leaflet is available as an audio file and in a large print from the web site:

<http://www.voretigeneneparvovec.support>

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:

<http://www.ema.europa.eu>.

-----  
**The following information is intended for healthcare professionals only:**

**Instructions for preparation, accidental exposure and disposal of Luxturna**

Each carton containing 1 vial of concentrate and 2 vials of solvent is for single use only.

Accidental exposure must be avoided. Local biosafety guidelines for preparation, administration and handling of Luxturna should be followed.

- Personal protective equipment (to include laboratory coat, safety glasses and gloves) should be worn while preparing or administering voretigene neparvovec.
- Accidental exposure to voretigene neparvovec, including contact with skin, eyes and mucous membranes, is to be avoided. Any exposed wounds should be covered before handling.
- Treat all Luxturna spills with a virucidal agent such as 1% sodium hypochlorite and blot using absorbent materials.
- All materials that may have come in contact with Luxturna (e.g. vial, syringe, needle, cotton gauze, gloves, masks or dressings) must be disposed of in accordance with local biosafety guidelines.

### Accidental exposure

- In the event of an accidental occupational exposure (e.g. through a splash to the eyes or mucous membranes), flush with clean water for at least 5 minutes.
- In the event of exposure to broken skin or needlestick injury, clean the affected area thoroughly with soap and water and/or a disinfectant.

This medicine contains genetically modified organisms. Unused medicinal product must be disposed of in compliance with the local biosafety guidelines.

### Preparation

Preparation of Luxturna should be performed, within 4 hours of beginning the administration procedure, in accordance with the following recommended procedures performed under aseptic conditions.

Thaw one single-dose vial of concentrate and two single-use vials of solvent at room temperature. Gently invert the thawed solvent vials five times to mix the contents.

Inspect for any visual particulates. Any anomalies or appearance of visual particulates should be reported to the Marketing Authorisation Holder and product should not be used.

Transfer 2.7 mL of the solvent taken from the two thawed vials and dispense into a sterile 10 mL glass vial using a 3 mL syringe.

For dilution, transfer 0.3 mL of thawed concentrate into a 1 mL syringe and add it to the 10 mL sterile vial containing the solvent. Gently invert the 10 mL glass vial at least five times for proper mixing. Label the 10 mL glass vial containing the diluted concentrate as follows: 'Diluted Luxturna'.

Do not prepare syringes for injection if the vials show any damage or if any visual particulates are observed. Prepare the syringes for injection by drawing 0.8 mL of the diluted solution into each sterile 1 mL syringe. The product filled syringes should then be transferred in a designated transport container to the surgical suite.

### Posology

Treatment should be initiated and administered by a retinal surgeon experienced in performing macular surgery.

Luxturna is a single-use vial for a single administration in one eye only. Each single dose of  $1.5 \times 10^{11}$  vg will be delivered into the subretinal space in a total volume of 0.3 mL per eye. The individual administration procedure to each eye should be performed on separate days within a close interval, but no fewer than 6 days apart.

### Immunomodulatory regimen

Prior to initiation of the immunomodulatory regimen and prior to administration of Luxturna, the patient must be checked for symptoms of active infectious disease of any nature, and in case of such infection the start of treatment must be postponed until after the patient has recovered.

Starting 3 days prior to the administration of Luxturna to the first eye, it is recommended that an immunomodulatory regimen is initiated following the schedule below (Table 1). Initiation of the immunomodulatory regimen for the second eye should follow the same schedule and supersede completion of the immunomodulatory regimen of the first eye.

**Table 1 Pre- and post-operative immunomodulatory regimen for each eye**

Pre-operative	3 days prior to Luxturna administration	Prednisone (or equivalent) 1 mg/kg/day (maximum of 40 mg/day)
Post-operative	4 days (including the day of administration)	Prednisone (or equivalent) 1 mg/kg/day (maximum of 40 mg/day)
	Followed by 5 days	Prednisone (or equivalent) 0.5 mg/kg/day (maximum of 20 mg/day)
	Followed by 5 days of one dose every other day	Prednisone (or equivalent) 0.5 mg/kg every other day (maximum of 20 mg/day)

*Special populations**Elderly*

The safety and efficacy of voretigene neparvovec in patients  $\geq 65$  years old have not been established. However, no adjustment in dosage is necessary for elderly patients.

*Hepatic and renal impairment*

The safety and efficacy of voretigene neparvovec have not been established in patients with hepatic or renal impairment. No dose adjustment is required in these patients (see section 5.2).

*Paediatric population*

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

Method of administration

Subretinal use.

Luxturna is a concentrate for solution for subretinal injection that requires thawing and dilution prior to administration.

This medicinal product must not be administered by intravitreal injection.

The product is administered as a subretinal injection after vitrectomy in each eye. It should not be administered in the immediate vicinity of the fovea to maintain foveal integrity.

The administration of voretigene neparvovec should be carried out in the surgical suite under controlled aseptic conditions. Adequate anaesthesia should be given prior to the procedure. The pupil of the eye to be injected must be dilated, and a broad-spectrum microbiocide should be topically administered prior to the surgery according to standard medical practice.

*Precaution to be taken before manipulating or administering the product*

Personal protective equipment (to include laboratory coat, safety glasses and gloves) should be worn while preparing or administering voretigene neparvovec.

Intraocular pressure should be monitored prior to and following administration of the product, and managed appropriately.

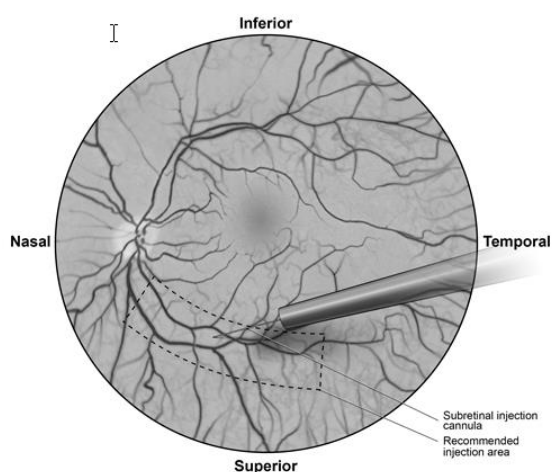
Following the administration, patients should be instructed to report any symptoms suggestive of retinal detachment or endophthalmitis without delay and should be managed appropriately.



Follow the steps below to administer Luxturna to patients:

- Diluted Luxturna should be inspected visually prior to administration. If particulates, cloudiness, or discoloration are visible, the product must not be used.
- Connect the syringe containing the diluted product to the extension tube and subretinal injection cannula. The product is slowly injected through the extension tube and subretinal injection cannula to eliminate any air bubbles.
- The volume of product available for injection is confirmed in the syringe, by aligning the plunger tip with the line that marks 0.3 mL.
- After vitrectomy is completed, Luxturna is administered by subretinal injection using a commercially available subretinal injection cannula introduced via pars plana.
- Under direct visualisation, the tip of the subretinal injection cannula is placed in contact with the retinal surface. The recommended site of injection is located along the superior vascular arcade, at least 2 mm distal to the centre of the fovea. A small amount of the product is slowly injected until an initial subretinal bleb is observed, and then, the remaining volume is slowly injected until the total 0.3 mL is delivered (Figure 1).

**Figure 1 Tip of the subretinal injection cannula placed within recommended injection site (surgeon's view)**



- At the completion of the injection, the subretinal injection cannula is removed from the eye.
- Fluid-air exchange is performed, carefully avoiding fluid drainage near the retinotomy created for the subretinal injection.
- Supine head positioning is initiated immediately in the post-operative period and, upon discharge, patients should be advised to rest in a supine position as much as possible for 24 hours.

After injection, any unused product must be discarded. The back-up syringe may not be retained. Refer to local biosafety guidelines applicable for disposal of the product.

## 1.7 同種同効品一覽表

本品の製造販売承認申請時点で、本品の薬理学的特性、並びに効能、効果又は性能の観点から、本品に類似していると考えられる同種同効品はない。

## **1.8 添付文書（案）**

最新の添付文書を参照する

再生医療等製品

ウイルスベクター製品  
ボレチゲン ネバルボベク

ルクスターナ注®

再使用禁止

NOVARTIS

## 【警告】

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

## 【禁忌・禁止】

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

## 【形状、構造、成分、分量及び本質】

## 1. 成分

本品は主成分等を含む製剤バイアル1本及び専用希釈液バイアル2本で構成され、それぞれ下記成分を含む。

製剤（1バイアル表示量0.5 mL）

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

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

専用希釈液（1バイアル表示量1.7 mL）

成分	含量
リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.54 mg
リン酸水素二ナトリウム二水和物	2.33 mg
塩化ナトリウム	17.88 mg

成分	含量
ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール	0.02 mg
pH調節剤	適量

## 2. 性状

項目	製剤	専用希釈液
性状	無色澄明の液	無色澄明の液
pH	7.1～7.5	7.1～7.5
浸透圧	340～380 mOsm/kg	340～380 mOsm/kg

## 【効能、効果又は性能】

両アレル性RPE65遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィー

## 【効能、効果又は性能に関連する使用上の注意】

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

## 【用法及び用量又は使用方法】

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

【用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意】  
本品のカプシドタンパク質及び RPE65 タンパク質に対する免疫応答のリスク低減を目的とした本品投与前後のプレドニゾロン（又は同等用量の副腎皮質ステロイド）の投与方法

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

表 プレドニゾロンの投与方法

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

#### 本品の調製及び網膜下投与手順

- (3) 本品は投与前に製剤を専用希釈液で10倍希釈すること。本品の調製、網膜下投与は無菌的に行うとともに、以下の点に注意すること。また、調製から投与までの一連の手順及び使用する器具の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。（【貯蔵方法及び有効期間等】の項参照）
- 1) 凍結された製剤及び専用希釈液を室温にて解凍後、調製し、解凍から4時間以内に投与を完了すること。解凍した製剤及び専用希釈液は再凍結しないこと。
- 2) 手術前に散瞳させてから、十分な麻酔を行い、結膜、角膜及び眼瞼に広域局所抗菌薬を投与すること。
- 3) 投与前に本品の状態を確認し、粒子状物質、濁り及び変色が認められた場合には、本品を投与しないこと。
- 4) 硝子体を切除した後、本品を投与する。本品は上方血管アーケードに沿ったエリアで、中心窩から2mm以上離れた位置に投与することが望ましい。（「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0.3mLを同様に投与すること。
- 6) 術後は直ちに仰臥位を取らせること。
- 7) 可能な限り仰臥位で24時間安静にするよう患者に指導すること。
- (4) 使用後の本品の残液、バイアル及び投与用注射筒等は、感染性廃棄物として、各医療機関の手順に従って密封等を行い、適切に廃棄すること。

#### 【使用上の注意】

##### 1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

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

##### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本品の投与にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、本品の有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又は代諾者に文書をもって説明し、同意を得てから本品を投与すること。

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

##### 3. 不具合・副作用

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の成人及び小児患者を対象とした臨床試験において、本品が投与された症例は45例（日本人4例を含む）であった。10%以上の頻度で認められた眼局所の副作用は、白内障11例（24.4%）、結膜充血9例（20.0%）及び眼圧上昇6例（13.3%）であった。（承認時までの集計）

##### (1) 重大な副作用

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

## (2) その他の副作用

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

## 4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

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

## 5. その他の注意

- (1) 本品の主成分であるヒトRPE65タンパク質を発現する非増殖性遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス2型（以下、本ウイルスベクター）については、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（カルタヘナ法）」に基づき承認された第一種使用規程（承認番号:22-36V-0013）が定められていることから、本品の使用にあたっては第一種使用規程を遵守する必要があることに留意すること。
- (2) 本品の投与後に患者の涙液中に一時的に低濃度の本ウイルスベクターが含まれる可能性がある。本品投与14日後までは、患者又は介護者に、涙液及び鼻汁が付着した廃棄物を適切に処理するよう指導すること。

### 【臨床成績】

#### 1. 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の成人及び小児患者を対象とした海外第III相試験（301試験）<sup>2-5)</sup>

両アレル性RPE65遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィーと診断され、視覚障害を有する成人及び3歳以上の小児患者のうち、十分な生存網膜細胞が確認された<sup>(注1)</sup>患者31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第III相試験を実施した。

本品 $1.5 \times 10^{11}$ vg（0.3mL）を各眼に6～18日の間隔をあけて硝子体切除術の実施後に逐次単回網膜下投与する群（介入群）又は無治療対照群に2:1の比で割り付けた。対照群は、1年間の無治療観察期間の後、クロスオーバーにより本品 $1.5 \times 10^{11}$ vg（0.3mL）を各眼に6～18日の間隔をあけて硝子体切除術の実施後に逐次単回網膜下投与する対照/介入群に移行することとされた。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<sup>(注2)</sup>）が投与された。プレドニゾン<sup>(注2)</sup>の用法及び用量は、以下のとおりであった。

- 1眼目の網膜下投与3日前から1mg/kg/日（最大40mg/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<sup>(注2)</sup>を0.5mg/kg/日（最大20mg/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1mg/kg/日（最大40mg/日）に増量して7日間投与。その後、0.5mg/kg/日（最大20mg/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<sup>(注2)</sup>を0.5mg/kg/日（最大20mg/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0.5mg/kg/隔日（最大20mg/隔日）で投与。その後、網膜下投与3日前から1mg/kg/日（最大40mg/日）に増量して7日間投与。その後、0.5mg/kg/日（最大20mg/日）に減量し、5日間投与。

主要評価項目である2眼目投与から1年後までのベースラインからの両眼Multi-luminance mobility test（MLMT）<sup>(注3)</sup>スコアの平均変化量は、以下のとおりであった。

#### ベースラインから本品の2眼目投与1年後まで<sup>\*1</sup>の両眼MLMTスコアの平均変化量

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

欠測例については投与1年後のベースラインからの変化量として0が補完された。

\*1：対照群はベースラインから1年後まで

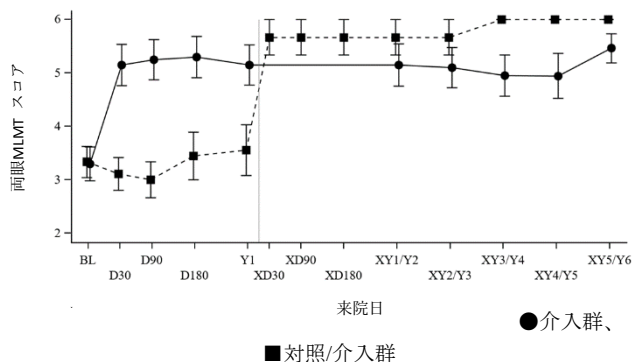
\*2：平均値±標準偏差

\*3：範囲（最小，最大）

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

対照群のクロスオーバー後（対照/介入群）、2眼目投与から1年後までのベースラインからの両眼MLMTスコアの変化量（平均値±標準偏差）は2.1±1.6であり、介入群と同程度の改善が認められた。なお、介入群で投与6年後、対照/介入群で投与5年後までの両眼MLMTスコアの推移は以下のとおりであった。

#### 301試験における両眼MLMTスコアの推移



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

副次評価項目である2眼目投与から1年後までのベースラインからのfull-field light sensitivity threshold (FST) (両眼、視標：白色光、単位： $\log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ ) (注4) の平均変化量は、以下のとおりであった。

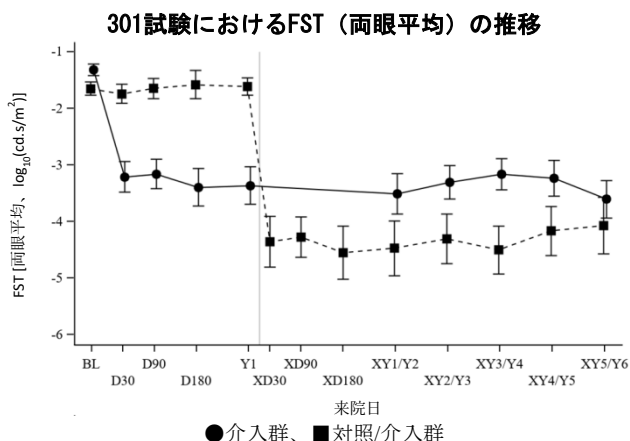
#### ベースラインから本品の2眼目投与1年後<sup>\*1</sup>までのFSTの平均変化量

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

\*1：対照群はベースラインから1年後まで

\*2：平均値 $\pm$ 標準偏差

対照群のクロスオーバー後（対照/介入群）、2眼目投与から1年後までのベースラインからのFSTの変化量（平均値 $\pm$ 標準偏差）は、 $-2.86 \pm 1.49$ であり、介入群と同程度の改善が認められた。なお、介入群で投与6年後、対照/介入群で投与5年後までのFSTの推移は以下のとおりであった。



BL = ベースライン、D = 日、X = クロスオーバー、Y = 年

いずれかの投与群で80%以上の被験者が評価された時点を示す。

## 2. 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の成人及び小児患者を対象とした国内第III相試験（A11301試験）<sup>6)</sup>

両アレル性RPE65遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィーと診断され、視覚障害を有する成人及び4歳以上の小児患者のうち、十分な生存網膜細胞が確認された（注1）患者4例を対象に、非遮蔽非対照第III相試験を実施した。本品 $1.5 \times 10^{11} \text{vg}$  (0.3 mL) を各眼に6~18日の間隔をあけて硝子体切除術の実施後に逐次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301試験でのプレドニゾン（注2）の用法及び用量と同一であった。

主要評価項目である2眼目投与から1年後までのベースラインからのFST（両眼、視標：白色光、単位： $\log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ ）の平均変化量（範囲）は、 $-1.831$  ( $-3.54 \sim -0.56$ ) であった。

（注1）以下の基準を設定した上で網膜の構造（OCT及び眼底所見）及び網膜の機能（視機能）を検査し、十分な生存網膜細胞の有無を評価していた。

- 以下のいずれかの条件を満たす。
  - OCTで測定された後極部の網膜厚が $100 \mu\text{m}$ 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

（注2）国内未承認

（注3）MLMT：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した。スコアの範囲は-1~6点で、点数が高いほど低い照度レベルでコースを問題なく通過できることを示す。

（注4）FST：被験者の異なる輝度レベル（光の輝き）に対する知覚を測定することで、網膜全体の光感度を評価した。 $1 \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$  の減少で感度が10倍改善、 $2 \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$  の減少で感度が100倍改善することを示す。

### 【原理・メカニズム】

#### 1. 作用機序

網膜下に投与された本品は、患者の網膜色素上皮細胞に感染し、ヒトRPE65タンパク質を効率的に発現することで、RPE65遺伝子変異を有する遺伝性網膜ジストロフィーに対する作用を示すと考えられている。なお、本品に搭載された遺伝子発現構成体は、標的細胞の染色体に組み込まれることなくエピソームとして核内に存在し、ヒトRPE65タンパク質は長期間安定して発現する。



## 2. 薬理作用

RPE65遺伝子変異を有するイヌモデルにおいて、本品を単回網膜下投与することで、RPE65タンパク質の発現及び網膜機能の改善が認められた。<sup>7-8)</sup>

### 【体内動態】

#### 1. 涙液中及び血中濃度

##### (1) 海外第III相試験（301試験）<sup>5)</sup>

両アレル性RPE65遺伝子変異を有する遺伝性網膜ジストロフィー患者29例に、本品 $1.5 \times 10^{11}$ vg (0.3 mL)を各眼に6～18日の間隔をあけて逐次単回網膜下投与したときの、2眼目投与から1年後までの両眼の涙液中、血清中及び血液中の本品ゲノムDNA濃度が測定された。

29例のうち13例について、Day 1A<sup>(注1)</sup>又はDay 1B<sup>(注1)</sup>時点から投与眼の涙液試料が陽性となったが、うち8例は投与3日後までに定量下限値未満となり、残り5例のうち3例は投与14日後、2例はそれぞれ投与10日後及び30日後の時点で定量下限値未満となった。その他の患者の涙液試料については、いずれの評価時点でも定量下限値未満であった。

また、血清試料については、29例のうち3例について、Day 1A～Day 3A又はDay 1B～Day 3Bのいずれかの時点で陽性となったものの、その後のDay 14B時点では定量下限値未満であった。当該3例以外については、いずれの評価時点でも定量下限値未満であった。血液試料については、すべての患者について、いずれの評価時点でも定量下限値未満であった。

(注1) 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。

##### (2) 国内第III相試験（A11301試験）<sup>6)</sup>

日本人両アレル性RPE65遺伝子変異を有する遺伝性網膜ジストロフィー患者4例に、本品 $1.5 \times 10^{11}$ vg (0.3 mL)を各眼に6～18日の間隔をあけて逐次単回網膜下投与したときの、2眼目投与から1年後までの両眼の涙液中、血清中及び血液中の本品ゲノムDNA濃度が測定された。涙液中、血清中及び血液中の本品ゲノムDNA濃度は、すべての患者のいずれの評価時点でも定量下限値未満であった。

### 【貯蔵方法及び有効期間等】

＜貯蔵方法＞

-65℃以下

遮光のため、使用直前に開封すること。

＜使用期限＞

直接容器に記載された使用期限内に使用すること。

### 【承認条件及び期限】

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。

### 【主要文献及び文献請求先】

#### 1. 主要文献

- 1) Hendrickson A. et al. : Exp Eye Res. 2008 ; 87(5):415-26
- 2) Russell S. et al. : Lancet. 2017 ; 390 (10097) : 849-60
- 3) Maguire AM. et al. : Ophthalmology. 2019 ; 126 (9) : 1273-285
- 4) Maguire AM. et al. : Ophthalmology. 2021 ; 128 (10) : 1460-8
- 5) 社内資料：海外第IⅡ相試験（301試験）（CTD2.7.6-4.1.1、CTD2.7.2-2.1.1）
- 6) 社内資料：国内第IⅡ相試験（A11301試験）（CTD2.7.6-4.2.1）
- 7) Bennicelli J. et al. : Mol. Ther. 2008 ; 16 (3) : 458-65
- 8) Acland GM. et al. : Mol. Ther. 2005 ; 12 (6) : 1072-82

#### 2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクター

〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1



### 【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売（輸入）

ノバルティスファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1

電話番号：0120-003-293

(XX)

**1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及び  
その設定根拠**

## 目 次

目 次 .....	2
略号一覧 .....	3
1 効能, 効果又は性能 (案) 及びその設定根拠 .....	4
1.1 効能, 効果又は性能 (案) .....	4
1.2 効能, 効果又は性能 (案) の設定根拠 .....	4
1.3 効能, 効果又は性能に関連する使用上の注意 (案) .....	5
1.4 効能, 効果又は性能に関連する使用上の注意 (案) の設定根拠 .....	5
2 用法及び用量又は使用方法 (案), 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意 (案) 及びその設定根拠 .....	6
2.1 用法及び用量又は使用方法 (案) .....	6
2.2 用法及び用量又は使用方法 (案) の設定根拠 .....	6
2.3 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意 (案) .....	7
2.4 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意 (案) の設定根拠 .....	9

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
FST	full-field light sensitivity threshold	-
IRD	Inherited Retinal Dystrophy	遺伝性網膜ジストロフィー
MLMT	Multi-luminance Mobility Test	-
RPE	retinal pigment epithelium	網膜色素上皮
VFQ	visual functioning questionnaire	視覚機能アンケート

## 1 効能, 効果又は性能 (案) 及びその設定根拠

### 1.1 効能, 効果又は性能 (案)

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

### 1.2 効能, 効果又は性能 (案) の設定根拠

LTW888 の効能, 効果又は性能は, 第 I 相試験 (101 試験及び 102 試験), 第 III 相試験 (301 試験及び A11301 試験) の試験成績を基に設定した。

遺伝性網膜ジストロフィー (IRD) は, 進行性の視覚障害を伴う遺伝性網膜疾患の総称であり, これまでに *RPE65* を含む 260 以上の原因遺伝子が特定されている。IRD はこれまで臨床症状及び臨床所見に基づき診断され, 両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者では, 一般的に, レーベル (Leber) 先天黒内障又は網膜色素変性症の臨床診断名が使用される。しかし, IRD の原因遺伝子は多岐にわたり, その原因遺伝子及び組み合わせによって病態, 病因, 及び進行も異なることが明らかになっており, 臨床診断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一つである all-trans-retinyl isomerase (*RPE65*) の活性が欠乏している。*RPE65* タンパク質の欠乏は細胞傷害性物質の網膜への蓄積を引き起こし, 最終的には視細胞を始め網膜細胞の変性・壊死を生じる。両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD と診断された視覚障害を有する成人及び小児患者は, 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, 及び眼振がみられる。特に, 夜盲は, 両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD に特徴的な症状であり, 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。網膜変性の継続は多くの場合, 最終的に完全な失明に至る。

LTW888 の臨床試験は, 臨床診断名にかかわらず, 両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD と診断された患者を対象として実施された。両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD と診断された視覚障害を有する成人及び小児患者での LTW888 の有効性は, 第 I 相試験 (101 試験及び 102 試験) で確認され, 第 III 相試験である 301 試験で検証された。重要な臨床的特徴である夜盲を評価するため, 主に薄暗い環境 (暗所視, 薄明視) 下で有効性を評価した。301 試験では, 主要評価項目である LTW888 の網膜下投与 1 年後の MLMT スコアのベースラインからの平均変化量の群間差 (介入群 - 対照群) は 1.6 であり, 群間で有意な差がみられた ( $p = 0.001$ )。また, 介入群では臨床的に意味のある改善と考えられる MLMT スコア 1 (照度レベルで 1 段階) を上回った。

副次評価項目及び探索的評価項目の結果からも, LTW888 のベネフィットが示された。301 試験では, LTW888 を網膜下投与した被験者において, FST でベースラインと比べ  $2 \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$  を超える改善, すなわち網膜全体の光感度の 100 倍以上の改善を示した。視野及び視力でもベネ

スラインからの改善が示唆された。さらに、VFQ の結果から、視機能の改善が日常生活動作の機能改善につながることを示された。

LTW888 投与後最長 8 年のデータから、LTW888 の投与により、長期にわたり機能的視力及び視機能の改善が維持されることが示された。

以上、機能的視力及び視機能をさまざまな指標で評価した結果、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者に対する LTW888 の一貫したベネフィットが示された。

日本人の両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者を対象とした A11301 試験でも LTW888 の有効性が確認された。日本人被験者では、LTW888 の網膜下投与 1 年後に、FST がベースラインと比較して改善し、301 試験と同様に光感受性の改善がみられた。301 試験の結果から MLMT と FST 間で良好な相関関係が認められており、日本人被験者においても、LTW888 投与による機能的視力の改善が期待される。副次評価項目である視野及び視力の結果からも、日本人の両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者に対し、LTW888 投与によるベネフィットが示された。

LTW888 の臨床試験では、計 45 名 (89 眼) に LTW888 が網膜下投与され、LTW888 を両眼に網膜下投与した後の忍容性は概して良好であった。いずれの臨床試験でも、死亡又は有害事象による中止は認められなかった。治験製品又は投与手技と関連ありと判断された有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。また、ほとんどが処置又は無処置により消失した。

以上、臨床試験における有効性及び安全性の結果から両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者に対する LTW888 の有用性が示されたことから、申請効能、効果又は性能を「両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィー」と設定した。

### 1.3 効能, 効果又は性能に関連する使用上の注意 (案)

- (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。

### 1.4 効能, 効果又は性能に関連する使用上の注意 (案) の設定根拠

LTW888 の臨床試験では、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィーと診断された患者のうち、十分な生存網膜細胞が確認された患者を対象とした。LTW888 の臨床試験に参加したすべての被験者は、臨床診断名にかかわらず、検査機関 [101 試験, 301 試験: CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) 認定機関, A11301 試験: ノバルティス社が指定した検査機関] で両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異の分子遺伝学的診断を実施し、臨床試験への組入れは、分子遺伝学的診断の結果により判断した。さらに、LTW888 の作用機序を考慮すると、より多くの生存網膜細胞を有すると考えられる患者の方が、LTW888 によるベネフィットを期待できると考えられた。

このことから、LTW888 のベネフィットが期待できる適切な患者を選択するために、効能、効果又は性能に関連する使用上の注意の項において「遺伝学的検査により *RPE65* 遺伝子の両アレル

性の変異が確認された患者に投与すること。」及び「十分な生存網膜細胞を有する患者に投与すること。」をそれぞれ注意喚起することとした。十分な生存網膜細胞の有無は、網膜疾患に関する専門知識を有する眼科医が臨床判断に基づいて判定する。

## 2 用法及び用量又は使用方法 (案), 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

### 2.1 用法及び用量又は使用方法 (案)

通常、 $1.5 \times 10^{11}$  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。

### 2.2 用法及び用量又は使用方法 (案) の設定根拠

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)、第 III 相試験 (301 試験及び A11301 試験)、及び非臨床試験の成績を基に設定した。

101 試験では、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異を有する IRD 患者を対象に、 $1.5 \times 10^{10}$  vg/150  $\mu$ L (低用量コホート, n=3)、 $4.8 \times 10^{10}$  vg/150  $\mu$ L (中用量コホート, n=6)、 $1.5 \times 10^{11}$  vg/300  $\mu$ L (高用量コホート, n=3) の LTW888 を片眼に単回網膜下投与した際の安全性と有効性を評価した。その結果、いずれの用量でも LTW888 と関連ありと判断された有害事象はなく、安全性プロファイルは同様であった。副次的に評価した有効性の結果は、いずれの用量コホートでも視機能の改善がみられたが、用量コホート間で明確な用量反応性はみられなかった。これは、被験者の年齢、疾患の原因遺伝子変異、他の遺伝性網膜関連遺伝子の変異、網膜変性の進行程度、既往歴、小児期の視機能の程度、LTW888 の投与部位、及び投与量のばらつきが、反応の差に寄与しているためと考えられた。101 試験の結果から、低用量コホートも安全性及び有効性の観点で適切な用量であると考えられたが、3 つの用量のうち高用量コホートの薬液量が 300  $\mu$ L であり、低用量及び中用量コホートの 150  $\mu$ L と比べて、LTW888 が網膜のより広範囲にいきわたり、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られた。また、非臨床試験の結果から、高用量コホートの  $1.5 \times 10^{11}$  vg を超えて投与した場合、ベクター濃度が高まることにより用量制限毒性発現のリスクが増加する可能性が示された一方で、効果が高まるという明らかなエビデンスは確認されなかった。したがって、101 試験の継続試験である 102 試験及び 301 試験では、 $1.5 \times 10^{11}$  vg/300  $\mu$ 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成績、並びに非臨床試験の結果から、両眼への網膜下投与が適切であると支持された。LTW888 の片眼への網膜下投与後、対側眼への投与前に、網膜下投与後早期に発現する可能性のある手術合併症を特定できる期間、並びに投与間隔を広げた場合に起こり得る、ブースター効果に関連する有害な免疫応答リスクを最小限に抑えることのできる期間を考慮して、1 眼目から 2

眼目の投与間隔を6～18日に設定した。以上，1.2項で述べたとおり，301試験の結果に基づき，用法及び用量又は使用方法の適切性が支持された。

一方，日本人の両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者を対象とした A11301 試験で用いた用法・用量は，301 試験で用いられた用法・用量と同一である  $1.5 \times 10^{11}$  vg/300  $\mu$ L，1 眼目から 2 眼目の投与間隔を 6～18 日とした。眼球の大きさや後眼部の構造等は日本人と外国人において解剖生理学的な差異はないこと，LTW888 が局所を対象とした遺伝子治療であり民族的影響は受けにくいことから，用法・用量の設定根拠は日本人にも適用可能であり，301 試験と同一の用法・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 4 名と少ないため，有効性及び安全性の結果の解釈には限界があるものの有効性の結果は，301 試験と概ね同様の結果であった。また，安全性の結果は LTW888 でこれまでに認められている安全性プロファイルと同様であり，日本人に特有の安全性の懸念は認められなかった。

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

以上，LTW888 の推奨用法・用量を「通常， $1.5 \times 10^{11}$  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。

## 2.3 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意（案）

### 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。

## 2.4 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

### LTW888 投与前後のプレドニゾン（又は同等用量の副腎皮質ステロイド）の投与方法

臨床試験では，ベクターカプシド又は RPE65 タンパク質に対する免疫応答のリスクを低下させるため，LTW888 の各眼への網膜下投与前後に経口副腎皮質ステロイドを投与したが，免疫原性又は眼内炎症等の安全性上の重大な懸念は認められなかった。そのため，臨床試験と同様に LTW888 の各眼への網膜下投与前後に，経口副腎皮質ステロイドの投与を行うことを設定した。

### LTW888 の調製及び網膜下投与手順

LTW888 の調製及び網膜下投与が適切に実施されるよう CCDS を参考に注意喚起すべき事項を設定した。記載順序は，調製から投与までの一連の手順を考慮している。

審査の過程で，医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ，効能，効果又は性能（案），効能，効果又は性能に関連する使用上の注意（案），用法及び用量又は使用方法（案）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（案）を以下のとおりとした。

#### 【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。

#### 【用法及び用量又は使用方法】

通常， $1.5 \times 10^{11}$  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ン（又は同等用量の副腎皮質ステロイド）の投与方法

- (1) プレドニゾン（又は同等用量の副腎皮質ステロイド）の投与開始前及び本品の投与前に，感染症の有無を確認し，感染症が認められた場合は投与を中止し，回復してからプレドニゾン及び本品の投与を行うこと。

(2)本品を1眼目に投与する3日前から，下表を参考にプレドニゾ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。

### **1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠**

## 目 次

目 次 .....	2
1 警告欄 .....	3
1.1 警告（案） .....	3
2 禁忌欄 .....	4
2.1 禁忌・禁止（案） .....	4
2.2 禁忌・禁止（案）の設定根拠 .....	4
3 使用注意欄 .....	4
3.1 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）（案） .....	4
3.2 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）（案）の設定根拠 .....	5
4 重要な基本的注意欄 .....	5
4.1 重要な基本的注意（案） .....	5
4.2 重要な基本的注意（案）の設定根拠 .....	6
5 不具合・副作用欄 .....	7
5.1 不具合・副作用（案） .....	7
5.2 不具合・副作用（案）の設定根拠 .....	8
6 妊婦，産婦，授乳婦及び小児等への適用欄 .....	9
6.1 妊婦，産婦，授乳婦及び小児等への適用（案） .....	9
6.2 妊婦，産婦，授乳婦及び小児等への適用（案）の設定根拠 .....	9
7 その他の注意欄 .....	10
7.1 その他の注意（案） .....	10
7.2 その他の注意（案）の設定根拠 .....	10

## 1 警告欄

### 1.1 警告（案）

審査の過程で、医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ、警告（案）を以下のとおりとした。

#### 【警告】

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

## 2 禁忌欄

### 2.1 禁忌・禁止（案）

#### 【禁忌・禁止】

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

### 2.2 禁忌・禁止（案）の設定根拠

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

審査の過程で、医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ、禁忌・禁止（案）を以下のとおりとした。

#### 【禁忌・禁止】

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

## 3 使用注意欄

### 3.1 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）（案）

- (1) 白内障の患者〔本品の投与、特に硝子体手術により、悪化させるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」、「3. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）

### 3.2 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）（案）の設定根拠

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

審査の過程で、医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ、使用注意（次の患者には慎重に適用すること）（案）を以下のとおりとした。

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

## 4 重要な基本的注意欄

### 4.1 重要な基本的注意（案）

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(1) 網膜疾患に関する専門知識を有し、網膜下（黄斑下）手術に関する十分な知識及び経験のある眼科医のみが本品を投与すること。</p> <p>(2) 本品の投与にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、本品の有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又は代諾者に文書をもって説明し、同意を得てから本品を投与すること。</p> <p>(3) 本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されている。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、本品の投与に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。</p> <p>(4) 本品の投与に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。</p> <p>(5) 眼内手術又は投与後に眼内炎があらわれることがあるので、本品を投与する際は適切な無菌条件下で行うこと。投与後は患者の状態を十分に観察し、感染症の徴候又は症状が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。また、眼の感染リスクが高まるため、本品の投与後少なくとも1～2週間は水泳を避けさせ、医師の助言に基づき水泳を再開するよう患者に指導すること。（「3. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）</p> <p>(6) 本品の投与後に永続的な視力低下があらわれることがあるので、視覚障害について患者の状態を十分に観察すること。（「3. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）</p> <p>(7) 本品の投与中又は投与後に黄斑円孔、黄斑変性（黄斑部の菲薄化）、網膜小窩障害（中心窩の菲薄化、中心窩機能の喪失）、眼の障害（中心窩離開）、網膜出血等の網膜異常があらわれることがあるため、これらの網膜異常を適切に観察し管理すること。なお、中心窩の付近での投与を避けること。（《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》の項参照）</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



また、硝子体手術中又は術後に網膜裂孔、黄斑線維症（網膜上膜）、黄斑症（黄斑部のしわ）及び網膜剥離等の網膜異常があらわれることがあるため、本品の投与中及び投与後は患者の状態を十分に観察し、網膜裂孔及び網膜剥離の徴候又は症状が認められた場合は直ちに連絡するよう患者に指導すること。（「3. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）

- (8) 本品の投与後に眼圧が上昇することがあるため、眼圧を適切に観察し管理すること。（「3. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (9) 本品の投与後に生じた眼内の気泡がある状態で高度が急激に上昇する状況に至ると、眼圧が上昇し不可逆的な視力喪失を引き起こす可能性がある。気泡が消失するまでに投与後1週間以上を要することがあるため、眼科検査により気泡の消失を確認すること。なお、完全に消失するまでは、飛行機の搭乗や高地への旅行を避けるよう患者に指導すること。（「3. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (10) 本品の投与、特に硝子体手術により、白内障があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。（「1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）」、「3. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）

## 4.2 重要な基本的注意（案）の設定根拠

- (1) 本品は主成分であるヒト RPE65 タンパクを発現する非増殖性遺伝子組換えアデノ随伴ウイルスベクター2型を含むウイルスベクター製品であり、網膜下（黄斑下）手術に関する十分な知識及び経験のある眼科医のみが本品を投与する必要があることから設定した。
- (2) 本品はウイルスベクター製品であり、本品の有効性及び安全性その他の適正な使用のために必要な事項について、本品を使用する患者又は代諾者に対して文書をもって説明し、同意を得た後に投与すべきであるため設定した。
- (3) 本品は製造工程でヒト及び動物由来の原材料を使用しており、感染症伝播のリスクを完全に排除することはできず、本品投与前に臨床上の必要性を十分に検討する必要があるため設定した。
- (4) 過敏症の発現について、本品だけでなく、本品の網膜下投与に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）による過敏症の発現を避けるため設定した。
- (5) 101/102 試験及び 301 試験で、眼の炎症（眼内炎を含む）が報告されている。眼内炎は本品の投与及び硝子体手術により発現する副作用であることから、本品投与の際は無菌条件下で行い、投与後は眼の感染リスクを抑えるために医師による適切な観察及び指導が必要であることから設定した。
- (6) 本品の投与及び硝子体手術に基づく副作用の発現に起因して、永続的な視力低下が発現するおそれがあり、医師による適切な観察が必要であることから設定した。
- (7) 101/102 試験及び 301 試験で、黄斑部疾患、網膜裂孔及び網膜剥離が報告されている。本品の投与により、これらの事象が発現するおそれがあるため、本品の投与中は中心窩への投与を避け、本品の投与後、硝子体手術中及び術後は医師による適切な観察及び指導が必要であることから設定した。

- (8) 101/102 試験, 301 試験及び A11301 試験全体で、眼圧上昇が報告されている。眼圧上昇は硝子体手術、周術期又は炎症治療のための副腎皮質ステロイドの使用と関連している可能性があるため、医師による適切な観察が必要であることから設定した。
- (9) 本品投与後の眼内の気泡消失前に、高度が急激に上昇することによって生じる眼圧上昇、並びに眼圧上昇により引き起こされる視力喪失の発現を防ぐために医師による適切な検査及び指導が必要であることから設定した。
- (10) 2.2 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）（案）の設定根拠参照。

審査の過程で、医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ、重要な基本的注意（案）を以下のとおりとした。

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

## 5 不具合・副作用欄

### 5.1 不具合・副作用（案）

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

（承認時までの集計）

#### (1) 重大な副作用

- 1) 眼内炎（頻度不明）：眼内炎があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、感染症の徴候又は症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

- 2) **網膜異常** (28.9%) : 本品の投与中又は投与後に黄斑円孔、黄斑変性（黄斑部の菲薄化）、網膜小窩障害（中心窩の菲薄化、中心窩機能の喪失）、眼の障害（中心窩離開）及び網膜出血、永続的な視力低下等があらわれることがある。また、硝子体手術中又は術後に網膜裂孔、黄斑線維症（網膜上膜）、黄斑症（黄斑部のしわ）及び網膜剥離等があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、これらの徴候又は症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 3) **眼圧上昇** (13.3%) : 眼圧が上昇することがあるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 4) **白内障** (24.4%) : 本品の投与、特に硝子体手術により、白内障があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。（「1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）」、「2. 重要な基本的注意」の項参照）

## (2) その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	頻度不明
<b>眼障害</b>	結膜充血	網膜沈着物、角膜縁凹窩、眼の炎症、眼刺激、眼痛、脈絡膜出血、結膜嚢胞、眼部腫脹、眼の異物感	網脈絡膜萎縮

## 5.2 不具合・副作用（案）の設定根拠

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

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

### (1) 重大な副作用

- 1) **眼内炎** : 眼内炎は本品の投与及び硝子体手術により発現する可能性がある副作用であり、永続的な視覚障害をもたらすおそれがあることから設定した。
- 2) **網膜異常** : 網膜異常は本品の投与及び硝子体手術により発現する可能性がある副作用であり、永続的な視覚障害をもたらすおそれがあることから設定した。
- 3) **眼圧上昇** : 眼圧上昇は硝子体手術、周術期又は炎症治療のための副腎皮質ステロイドの使用と関連している可能性がある。また、眼圧上昇の持続により緑内障や永続的な視覚障害につながるおそれがあることから設定した。
- 4) **白内障** : 2.2 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）（案）の設定根拠参照。

審査の過程で、医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ、不具合・副作用（案）を以下のとおりとした。

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の成人及び小児患者を対象とした臨床試験において、本品が投与された症例は 45 例（日本人 4 例を含む）であった。10%以上の頻度で認められた眼局所の副作用は、白内障 11 例（24.4%）、結膜充血 9 例（20.0%）及び眼圧上昇 6 例（13.3%）であった。

（承認時までの集計）

#### (1) 重大な副作用

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

#### (2) その他の副作用

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

## 6 妊婦，産婦，授乳婦及び小児等への適用欄

### 6.1 妊婦，産婦，授乳婦及び小児等への適用（案）

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。
- (2) 授乳中の女性に投与する場合は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
- (3) 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

### 6.2 妊婦，産婦，授乳婦及び小児等への適用（案）の設定根拠

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

審査の過程で、医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ、妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用（案）を以下のとおりとした。

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

## 7 その他の注意欄

### 7.1 その他の注意（案）

- (1) 本品の主成分であるヒト RPE65 タンパクを発現する非増殖性遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス 2 型（以下、本ウイルスベクター）については、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（カルタヘナ法）」に基づき承認された第一種使用規程（承認番号：19-36V-0008）が定められていることから、本品の使用にあたっては第一種使用規程を遵守する必要があることに留意すること。
- (2) 本品による治療を受けた患者は、移植のために血液、臓器、組織及び細胞を提供しないよう指導すること。
- (3) 本品の投与後に患者の涙液中に一時的に低濃度の本ウイルスベクターが含まれる可能性がある。本品投与 14 日後までは、患者又は介護者に、ドレッシング材、涙液及び鼻汁が付着した廃棄物を密封して保管する等適切に取り扱うよう指導すること。患者又は介護者、特に妊婦、授乳婦及び免疫不全の介護者がドレッシング材の交換や廃棄を行う際は手袋を着用することが望ましい。
- (4) 海外臨床試験（101 試験及び 301 試験）において、本品の投与により軽度の免疫応答が認められた。その際の眼外への曝露は限定的であった。  
各眼への投与の間隔は 101 試験で 1.7~4.6 年、301 試験で 7~14 日であった。アデノ随伴ウイルス 2 型 [AAV2] カプシド及び RPE65 タンパクのいずれに対しても、臨床的に重要な細胞傷害性 T 細胞反応を示した患者はいなかった。  
なお、各眼への本品投与の前後に副腎皮質ステロイドを投与することにより、AAV2 カプシド又は RPE65 タンパクに対する潜在的な免疫応答が低下する可能性がある。

### 7.2 その他の注意（案）の設定根拠

- (1) 本品は、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）（カルタヘナ法）」に基づき承認された第一種使用規程（承認番号：19-36V-0008）が定められている。そのため、本品の使用にあたっては、承認された第一種使用規程を遵守する必要があることを注意喚起するために設定した。
- (2) 本品による治療を受けた患者の血液、臓器、組織、及び細胞の移植に関する安全性は確立していないため設定した。

- (3) 301試験において、29例中13例（45%）の涙液検体から本品のウイルスベクターが検出されている。このうち4例は本品投与日以降も投与眼の涙液検体が陽性であり、そのうちの1例は投与後14日目まで陽性であった。また、A11301試験において、涙液中、血清中、及び血液中の本ウイルスベクター排出は、すべての患者のいずれの評価時点でも陰性であった。以上より、本品投与14日後までは、ドレッシング材、涙液及び鼻汁が付着した廃棄物を適切に取り扱うよう指導する必要があることから設定した。
- (4) 臨床試験では軽度の免疫応答が認められたが、臨床的に重要な細胞障害性T細胞応答が認められた患者はおらず、宿主免疫応答に該当する有害事象は報告されていない。しかし、AAV2カプシドやRPE65に対する宿主免疫応答発現の可能性を考慮する必要があるため、事象の転帰の重篤性に基づき記載した。

審査の過程で、医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ、その他の注意（案）を以下のとおりとした。

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(1) 本品の主成分であるヒト RPE65 タンパク質を発現する非増殖性遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス 2 型（以下、本ウイルスベクター）については、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（カルタヘナ法）」に基づき承認された第一種使用規程（承認番号：22-36V-0013）が定められていることから、本品の使用にあたっては第一種使用規程を遵守する必要があることに留意すること。</p> <p>(2) 本品の投与後に患者の涙液中に一時的に低濃度の本ウイルスベクターが含まれる可能性がある。本品投与 14 日後までは、患者又は介護者に、涙液及び鼻汁が付着した廃棄物等を適切に処理するよう指導すること。</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## **1.9 一般的名称に係る文書**

平成26 年8 月12 日付薬食機参発0812 第5 号「再生医療等製品の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」記第2, 4. (1) に基づき、審査の過程で一般的名称を「ボレチゲン ネパールボベク」とすることとされた。



## **1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ**

本品は再生医療等製品のため、該当資料無し。

## 1.12 添付資料一覧

## 目 次

目 次 .....	2
1 第 3 部 .....	3
2 第 4 部 .....	4
3 第 5 部 .....	11

## 1 第3部

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間 及び 試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
3.2 データ又は報告書						
	原薬：voretigene neparvovec 製剤：LUXTURN <sup>®</sup> for subretinal injection	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価

## 2 第4部

添付資料 番号	Report No ./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内 ／海外）	評価／参考
4.2 試験報告書						
4.2.1 薬理試験						
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-1	SPARK-in-vitro-1	AAV2-hRPE65v1 vs AAV2-hRPE65v2 Protein Expression Analysis: A comparison of vector product from two different AAV2-hRPE65 vectors	20██年██月██日	米国	海外	評価
4.2.1.1-2	PENN-in-vitro-1	<i>In vitro</i> Bridging Study for LCA Clinical Trial	20██年██月██日 (データベース登録日)	米国	海外	参考
4.2.1.2 副次的薬理試験						
	該当なし	—	—	—	—	—
4.2.1.3 安全性薬理試験						
	該当なし	—	—	—	—	—
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験						
	該当なし	—	—	—	—	—
4.2.2 薬物動態試験						
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1-1	chop-qpcr	qPCR Analysis for the Evaluation of Biodistribution & Shedding in AAV2-hRPE65 Gene Therapy Studies	20██年██月██日	米国	海外	参考
4.2.2.1-2	chop-elispot	Enzyme-Linked Immunosorbent Spot (ELISPOT) Assay for the Detection of T Cell Response to Adeno-Associated Virus 2 Capsid and 65KDa Retinal Pigment Epithelium Protein	20██年██月██日	米国	海外	参考
4.2.2.1-3	chop-aav2-elisa	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Detection of Anti-AAV2 Antibody	20██年██月██日	米国	海外	参考

添付資料 番号	Report No ./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内 ／海外）	評価／参考
4.2.2.1-4	chop-rpe65-elisa	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for Determining Anti-RPE65 Antibody Titers	20 年 月 日	米国	海外	参考
4.2.2.1-5	chop-aav2-nab	Anti-AAV2 Neutralizing Antibody Detection Assay	20 年 月 日	米国	海外	参考
<b>4.2.2.2 吸収</b>						
	該当なし	—	—	—	—	—
<b>4.2.2.3 分布</b>						
	該当なし	—	—	—	—	—
<b>4.2.2.4 代謝</b>						
	該当なし	—	—	—	—	—
<b>4.2.2.5 排泄</b>						
	該当なし	—	—	—	—	—
<b>4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）</b>						
	該当なし	—	—	—	—	—
<b>4.2.2.7 その他の薬物動態試験</b>						
	該当なし	—	—	—	—	—
<b>4.2.3 毒性試験</b>						
<b>4.2.3.1 単回投与毒性試験</b>						
4.2.3.1-1	0406DC93.001	Three-Week Toxicity Study of AAV2/2.CBA.hRPE65 Following a Single Subretinal or Intravitreal Injection in Beagle Dogs	20 年 月 日～ 20 年 月 日	米国	海外	評価
4.2.3.1-2	0470DC93.001	Three-Month Toxicity Study of AAV2/2.CBA.hRPE65 Following a Single Subretinal or Intravitreal Injection in Beagle Dogs	20 年 月 日～ 20 年 月 日	米国	海外	評価
4.2.3.1-3	XHB00009	Three-Month Toxicity Study of AAV2/2.CBA.hRPE65v2 Following a Single Subretinal Injection in Cynomolgus Monkeys	20 年 月 日	米国	海外	評価

添付資料 番号	Report No ./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内 ／海外）	評価／参考
4.2.3.1-4	Penn Canine Affected-1	Safety of Subretinal Administration of AAV2-hRPE65v2 in Affected Canines	20 年 月 日	米国	海外	参考
<b>4.2.3.2 反復投与毒性試験</b>						
4.2.3.2-1	Penn Canine Unaffected-4	Safety of Subretinal Re-Administration of AAV2- hRPE65v2 in Unaffected Canines	20 年 月 日	米国	海外	参考
4.2.3.2-2	Penn Canine Contralateral-2	Safety of Subretinal Re-Administration of AAV2- hRPE65v2 (to the Contralateral Eye) in Affected Canines	20 年 月 日	米国	海外	参考
4.2.3.2-3	Penn Canine Ipsilateral-3	Safety of Ipsilateral Subretinal Re-Administration of AAV2- hRPE65v2 in Affected Canines	20 年 月 日	米国	海外	参考
4.2.3.2-4	Penn NHP-5	Safety of Subretinal Re-Administration of AAV2- hRPE65v2 in Non-Human Primates	20 年 月 日	米国	海外	参考
<b>4.2.3.3 遺伝毒性試験</b>						
<b>4.2.3.3.1 In Vitro 試験</b>						
	該当なし	—	—	—	—	—
<b>4.2.3.3.2 In Vivo 試験</b>						
	該当なし	—	—	—	—	—
<b>4.2.3.4 がん原性試験</b>						
<b>4.2.3.4.1 長期がん原性試験</b>						
	該当なし	—	—	—	—	—
<b>4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験</b>						
	該当なし	—	—	—	—	—
<b>4.2.3.4.3 その他の試験</b>						
	該当なし	—	—	—	—	—
<b>4.2.3.5 生殖発生毒性試験</b>						
<b>4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験</b>						
	該当なし	—	—	—	—	—



添付資料 番号	Report No ./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内 ／海外）	評価／参考
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
	該当なし	—	—	—	—	—
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
	該当なし	—	—	—	—	—
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験						
	該当なし	—	—	—	—	—
4.2.3.6 局所刺激性試験						
	該当なし	—	—	—	—	—
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7.1 抗原性試験						
	該当なし	—	—	—	—	—
4.2.3.7.2 免疫毒性試験						
	該当なし	—	—	—	—	—
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験						
	該当なし	—	—	—	—	—
4.2.3.7.4 依存性試験						
	該当なし	—	—	—	—	—
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験						
	該当なし	—	—	—	—	—
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験						
	該当なし	—	—	—	—	—
4.2.3.7.7 その他の試験						
	該当なし	—	—	—	—	—

添付資料 番号	著者・表 題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
4.3 参考文献	(評価／参考の別：参考資料)	
4.3-1	Acland GM, Aguirre GD, Ray J, et al. (2001) Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness. Nat Genet; 28(1):92-5.	海外
4.3-2	Acland GM, Aguirre GD, Bennett J, et al. (2005) Long-term restoration of rod and cone vision by single dose rAAV-mediated gene transfer to the retina in a canine model of childhood blindness. Mol Ther; 12(6):1072-82.	海外
4.3-3	Amado D, Mingozzi F, Hui D, et al. (2010) Safety and efficacy of subretinal readministration of a viral vector in large animals to treat congenital blindness. Sci Transl Med; 2(21):21ra16.	海外
4.3-4	Avila-García M, García-Sánchez G, Lira-Romero E, et al. (2012) Characterization of progenitor cells during canine retinal development. Stem Cells Int; 2012:675805-14.	海外
4.3-5	Beck MJ, Padgett EL, Parker GA, et al. (2011) Nonclinical juvenile toxicity testing. Developmental and reproductive toxicology: a practical approach. 3rd ed; Boca Raton, FL: CRC Press, p. 302-45.	海外
4.3-6	Bell P, Moscioni AD, McCarter RJ, et al. (2006) Analysis of tumors arising in male B6C3F1 mice with and without AAV vector delivery to liver. Mol Ther; 14(1):34-44.	海外
4.3-7	Bennicelli J, Wright JF, Komaromy A, et al. (2008) Reversal of blindness in animal models of leber congenital amaurosis using optimized AAV2-mediated gene transfer. Mol Ther; 16(3):458-65.	海外
4.3-8	Bozanić D, Tafra R, Saraga-Babić M (2003) Role of apoptosis and mitosis during human eye development. Eur J Cell Biol; 82(8):421-9.	海外
4.3-9	Bozanić D and Saraga-Babić M (2004) Cell proliferation during the early stages of human eye development. Anat Embryol; 208(5):381-8.	海外
4.3-10	Clancy B, Darlington RB, Finlay BL (2001) Translating developmental time across mammalian species. Neuroscience; 105(1):7-17.	海外
4.3-11	Cosmetic Ingredient Review (2016) Amended safety assessment of sarcosines and sarcosinate amides as used in cosmetics.	海外
4.3-12	Dejneka NS, Surace EM, Aleman TS, et al. (2004) In utero gene therapy rescues vision in a murine model of congenital blindness. Mol Ther; 9(2):182-8.	海外
4.3-13	Deyle DR and Russell DW (2009) Adeno-associated virus vector integration. Curr Opin Mol Ther; 11(4):442-7.	海外
4.3-14	Donsante A, Miller DG, Li Y, et al. (2007) AAV vector integration sites in mouse hepatocellular carcinoma. Science; 317(5837):477.	海外
4.3-15	Ferrari S, Di Iorio E, Barbaro V, et al. (2011) Retinitis pigmentosa: genes and disease mechanisms. Curr Genomics; 12(4):238-49.	海外
4.3-16	Fuhrmann S, Zou CJ, Levine EM (2014) Retinal pigment epithelium development, plasticity, and tissue homeostasis. Exp Eye Res; 123:141-50.	海外
4.3-17	Hendrickson A (1992) A morphological comparison of foveal development in man and monkey. Eye; 6(Pt2):136-44.	海外
4.3-18	Hendrickson AE (1994) Primate foveal development: a microcosm of current questions in neurobiology. Invest Ophthalmol Vis Sci; 35(8):3129-33.	海外
4.3-19	Jacobson SG, Aleman TS, Cideciyan AV, et al. (2005) Identifying photoreceptors in blind eyes caused by RPE65 mutations: prerequisite for human gene therapy success. Proc Natl Acad Sci USA; 102(17):6177-82.	海外

添付資料 番号	著者・表 題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
4.3-20	Katz ML and Redmond TM (2001) Effect of Rpe65 knockout on accumulation of lipofuscin fluorophores in the retinal pigment epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci; 42(12):3023-30.	海外
4.3-21	Kilborn SH, Trudel G, Uhthoff H (2002) Review of growth plate closure compared with age at sexual maturity and lifespan in laboratory animals. Contemp Top Lab Anim Sci; 41(5):21-6.	海外
4.3-22	Kiser PD, Golczak M, Palczewski K (2014) Chemistry of the retinoid (visual) cycle. Chem Rev; 114(1):194-232.	海外
4.3-23	Kozak M (1997) Recognition of AUG and alternative initiator codons is augmented by G in position +4 but is not generally affected by the nucleotides in positions +5 and +6. EMBO J; 16(9):2482-92.	海外
4.3-24	La Vail MM, Rapaport DH, Rakic P (1991) Cytogenesis in the monkey retina. J Comp Neurol; 309(1):86-114.	海外
4.3-25	Mogues T, Li J, Coburn J, et al. (2005) IgG antibodies against bovine serum albumin in humans--their prevalence and response to exposure to bovine serum albumin. J Immunol Methods; 300(1-2):1-11.	海外
4.3-26	Narfström K, Wrigstad A, Nilsson SE (1989) The briard dog: a new animal model of congenital stationary night blindness. Br J Ophthalmol; 73(9):750-6.	海外
4.3-27	Palczewski K (2006) G protein-coupled receptor rhodopsin. Annu Rev Biochem; 75:743-67.	海外
4.3-28	Palczewski K (2014) Chemistry and biology of the initial steps in vision: the Friedenwald lecture. Invest Ophthalmol Vis Sci; 55(10):6651-72.	海外
4.3-29	Pang JJ, Chang B, Hawes NL, et al. (2005) Retinal degeneration 12 (rd12): a new, spontaneously arising mouse model for human leber congenital amaurosis (LCA). Mol Vis; 11:152-62.	海外
4.3-30	Penaud-Budloo M, Le Guiner C, Nowrouzi A, et al. (2008) Adeno-associated virus vector genomes persist as episomal chromatin in primate muscle. J Virol; 82(16):7875-85.	海外
4.3-31	Redmond TM, Yu S, Lee E, et al. (1998) Rpe65 is necessary for production of 11-cis-vitamin A in the retinal visual cycle. Nat Genet; 20:344-51.	海外
4.3-32	Redmond TM, Poliakov E, Yu S, et al. (2005) Mutation of key residues of RPE65 abolishes its enzymatic role as isomerohydrolase in the visual cycle. Proc Natl Acad Sci USA; 102(38):13658-63.	海外
4.3-33	Ridge KD and Palczewski K (2007) Visual rhodopsin sees the light: structure and mechanism of G protein signaling. J Biol Chem; 282(13):9297-301.	海外
4.3-34	Ryals RC, Boye SL, Dinculescu A, et al. (2011) Quantifying transduction efficiencies of unmodified and tyrosine capsid mutant AAV vectors in vitro using two ocular cell lines. Mol Vis; 17:1090-102.	海外
4.3-35	Samulski RJ, Zhu X, Xiao X, et al. (1991) Targeted integration of adeno-associated virus (AAV) into human chromosome 19. EMBO J; 10(12):3941-50.	海外
4.3-36	Surace EM, Auricchio A, Reich SJ, et al. (2003) Delivery of adeno-associated virus vectors to the fetal retina: impact of viral capsid proteins on retinal neuronal progenitor transduction. J Virol; 77(14):7957-63.	海外

添付資料 番号	著者・表 題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
4.3-37	Tang PH, Kono M, Koutalos Y, et al. (2013) New insights into retinoid metabolism and cycling within the retina. Prog Retin Eye Res; 32:48-63.	海外
4.3-38	Tenenbaum L, Lehtonen E, Monahan PE (2003) Evaluation of risks related to the use of adeno-associated virus-based vectors. Curr Gene Ther; 3(6):545-65.	海外
4.3-39	Tolmachova T, Tolmachov OE, Barnard AR, et al. (2013) Functional expression of Rab escort protein 1 following AAV2-mediated gene delivery in the retina of choroideremia mice and human cells ex vivo. J Mol Med; 91(7):825-37.	海外
4.3-40	Travis GH, Golczak M, Moise AR, et al. (2007) Diseases caused by defects in the visual cycle: retinoids as potential therapeutic agents. Annu Rev Pharmacol Toxicol; 47:469-512.	海外
4.3-41	United States Environmental Protection Agency (2008) Child-specific exposure factors handbook (final report). (EPA/600/R-06/096F). Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA), Office of Research and Development, National Center for Environmental Assessment (NCEA).	海外
4.3-42	U.S. Department of Health and Human services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (2004) TOXICOLOGICAL PROFILE FOR CESIUM.	海外
4.3-43	Vandenberghe LH, Bell P, Maguire AM, et al. (2011) Dosage thresholds for AAV2 and AAV8 photoreceptor gene therapy in monkey. Sci Transl Med; 3(88):88ra54.	海外
4.3-44	Veske A, Nilsson SE, Narfström K, et al. (1999) Retinal dystrophy of swedish briard/briard- beagle dogs is due to a 4-bp deletion in RPE65. Genomics; 57(1):57-61.	海外
4.3-45	Yang P, Seiler MJ, Aramant RB, et al. (2002) In vitro isolation and expansion of human retinal progenitor cells. Exp Neurol; 177(1):326-31.	海外

### 3 第5部

添付資料 番号	Report No. /Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内 ／海外）	評価／参考
<b>5.2 全臨床試験一覧表</b>						
5.2	—	全臨床試験一覧表	—	—	国内	評価
<b>5.3 臨床試験報告書</b>						
<b>5.3.1 生物薬剤学試験報告書</b>						
<b>5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書</b>						
	該当なし	—	—	—	—	—
<b>5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書</b>						
	該当なし	—	—	—	—	—
<b>5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書</b>						
	該当なし	—	—	—	—	—
<b>5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書</b>						
5.3.1.4-1	MPF-0002	AAV2-hRPE65v2 Gene Therapy Vector Quantitation Assay Validation Report	20 年 月 日	米国	海外	参考
5.3.1.4-2	TR20-017.01	Validation Report - Validation of an Enzyme- Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Detection of Anti-AAV2-Capsid Antibody in Human Serum	20 年 月 日	米国	海外	参考
5.3.1.4-3	TR20-015	Validation of ELISPOT Method for the Detection of Human PBMC Interferon-gamma Responses to AAV2 Capsid	20 年 月 日	米国	海外	参考
5.3.1.4-4	TR20-010.01	Validation Report - Validation of ELISPOT Method for the Detection of Human PBMC Interferon- gamma Responses to RPE65	20 年 月 日	米国	海外	参考

添付資料 番号	Report No. /Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内 /海外)	評価/参考
5.3.1.4-5	DMPK R■■09176-pk	Quantitative determination of LTW888 in Human Blood, Serum and Tears Validation of a Quantitative Polymerase Chain Reaction (qPCR) and Extraction Assay for the Detection of AAV2-hRPE65v2 (LTW888)	20■■年■■月■■日	イギリス	海外	参考
5.3.1.4-6	DMPK R■■09176-ig	Determination of anti-AAV2 antibodies in human serum via the MesoScale Discovery (MSD) platform Method description and validation	20■■年■■月■■日	イギリス	海外	参考
5.3.1.4-7	DMPK R■■09176-iga	Report to Validation of an IFN $\gamma$ ELISpot Assay for the detection of T cell mediated immune response against AAV2-based gene transfer of RPE65 Method description and validation	20■■年■■月■■日	ドイツ連邦共和国	海外	参考
<b>5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書</b>						
<b>5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書</b>						
	該当なし	—	—	—	—	—
<b>5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書</b>						
	該当なし	—	—	—	—	—
<b>5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書</b>						
	該当なし	—	—	—	—	—
<b>5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書</b>						
<b>5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書</b>						
	該当なし	—	—	—	—	—
<b>5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書</b>						
	該当なし	—	—	—	—	—
<b>5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書</b>						
	該当なし	—	—	—	—	—

添付資料 番号	Report No. /Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内 ／海外）	評価／参考
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書						
	該当なし	—	—	—	—	—
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書						
	該当なし	—	—	—	—	—
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書						
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書						
	該当なし	—	—	—	—	—
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書						
	該当なし	—	—	—	—	—

添付資料 番号	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内 ／海外）	評価／参考
<b>5.3.5 有効性及び安全性試験報告書</b>					
<b>5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書</b>					
5.3.5.1-1	AAV2-hRPE65v2-301_CSR Amendment 3	2012 年 11 月 ■ 日～20 ■ 年 ■ 月 ■ 日 (データカットオフ日) 本報告時点で 継続中	米国, 計 2 施設	海外	評価
	AAV2-hRPE65v2-301_CSR Addendum 20 ■ Amendment 1	2012 年 11 月 ■ 日～20 ■ 年 ■ 月 ■ 日 (データカットオフ日) 本報告時点で 継続中	—	海外	評価
	AAV2-hRPE65v2-301_CSR Addendum 20 ■	2012 年 11 月 ■ 日～20 ■ 年 ■ 月 ■ 日 (データカットオフ日) 本報告時点で 継続中	—	海外	評価
	AAV2-hRPE65v2-301_CSR Addendum 20 ■	2012 年 11 月 ■ 日～20 ■ 年 ■ 月 ■ 日 (データカットオフ日) 本報告時点で 継続中	—	海外	評価
	AAV2-hRPE65v2-301_CSR Addendum 20 ■	2012 年 11 月 ■ 日～20 ■ 年 ■ 月 ■ 日 (データカットオフ日) 本報告時点で 継続中	—	海外	評価
	AAV2-hRPE65v2-301_CSR Addendum 20 ■	2012 年 11 月 ■ 日～20 ■ 年 ■ 月 ■ 日 (データカットオフ日) 本報告時点で 継続中	—	海外	評価
	AAV2-hRPE65v2-301_CSR Addendum 20 ■	2012 年 11 月 ■ 日～20 ■ 年 ■ 月 ■ 日 (データカットオフ日) 本報告時点で 継続中	—	海外	評価
<b>5.3.5.2 非対照試験報告書</b>					
5.3.5.2-1	LTW888A11301_CSR	2020 年 11 月 ■ 日～20 ■ 年 ■ 月 ■ 日 (データカットオフ日) 本報告時点で 継続中	日本, 計 1 施設	国内	評価
	LTW888A11301_Supplementary CSR	—	—	—	—



添付資料 番号	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内 ／海外）	評価／参考
	LTW888A11301_Bioanalytical Data Report_DMPK RCLTW888A11301-pk	—	—	—	—
	LTW888A11301_Bioanalytical Data Report_DMPK RCLTW888A11301-ig	—	—	—	—
	LTW888A11301_Bioanalytical Data Report_DMPK RCLTW888A11301-iga	—	—	—	—
5.3.5.2-2	AAV2-hRPE65v2-101_CSR Amendment 2	2007 年 9 月 ■ 日～20 ■ 年 ■ 月 ■ 日	米国, イタリア, 計 2 施設	海外	評価
	AAV2-hRPE65v2-101_CSR errata	—	—	—	—
5.3.5.2-3	AAV2-hRPE65v2-102_CSR Amendment 1	2010 年 11 月 ■ 日～20 ■ 年 ■ 月 ■ 日 (データカットオフ日) 本報告時点で 継続中	米国, 計 1 施設	海外	評価
	AAV2-hRPE65v2-102_CSR Addendum 20 ■ Amendment 1	2010 年 11 月 ■ 日～20 ■ 年 ■ 月 ■ 日 (データカットオフ日) 本報告時点で 継続中	—	海外	評価
	AAV2-hRPE65v2-102_CSR Addendum 20 ■	2010 年 11 月 ■ 日～20 ■ 年 ■ 月 ■ 日 (データカットオフ日) 本報告時点で 継続中	—	海外	評価
	AAV2-hRPE65v2-102_CSR Addendum 20 ■	2010 年 11 月 ■ 日～20 ■ 年 ■ 月 ■ 日 (データカットオフ日) 本報告時点で 継続中	—	海外	評価
	AAV2-hRPE65v2-102_CSR Addendum 20 ■	2010 年 11 月 ■ 日～20 ■ 年 ■ 月 ■ 日 (データカットオフ日) 本報告時点で 継続中	—	海外	評価
	AAV2-hRPE65v2-102_CSR Addendum 20 ■ Amendment 1	2010 年 11 月 ■ 日～20 ■ 年 ■ 月 ■ 日 (データカットオフ日) 本報告時点で 継続中	—	海外	評価

添付資料 番号	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内 ／海外）	評価／参考
	AAV2-hRPE65v2-102_CSR Addendum 20	2010 年 11 月 日～20 年 月 日 日（データカットオフ日）本報告時点で継続中	—	海外	評価
<b>5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書</b>					
5.3.5.3-1	J-SCE Appendix 1 (Integrated Summary of Efficacy, data analyses)	—	—	—	参考
5.3.5.3-2	J-SCS Appendix 1 (Integrated Summary of Safety, data analyses)	—	—	—	参考
<b>5.3.5.4 その他の臨床試験報告書</b>					
5.3.5.4-1	MTVS_CSR	20 年 月 日～20 年 月 日	米国，計 1 施設	海外	参考
5.3.5.4-2	RPE65 NHx_CSR Amendment 1	20 年 月 日～20 年 月 日	ベルギー，ドイツ，米 国，デンマーク，ブラジ ル，フランス，計 7 施設	海外	参考
<b>5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書</b>					
5.3.6-1	Luxturna (voretigene neparvovec)_PSUR	2021 年 1 月 24 日～2021 年 7 月 23 日	—	海外	参考
5.3.6-2	Luxturna (voretigene neparvovec)_PSUR	2021 年 7 月 24 日～2022 年 7 月 23 日	—	海外	参考
<b>5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録</b>					
5.3.7-1	該当なし	—	—	—	—

添付資料 番号	著者・表題・掲載誌	報種類（国内 ／海外）
<b>5.4 参考文献（評価／参考の別：参考資料）</b>		
5.4-1	American Academy of Ophthalmology (2022) AAO report (Internet) Available from: < <a href="https://www.aao.org/focalpointssnippetdetail.aspx?id=af56d760-dd05-4399-ad95-b26636f5fc0c">https://www.aao.org/focalpointssnippetdetail.aspx?id=af56d760-dd05-4399-ad95-b26636f5fc0c</a> > (Accessed 17-Aug-2022).	海外
5.4-2	Aoun M, Passerini I, Chiurazzi P, et al. (2021) Inherited Retinal Diseases Due to RPE65 Variants: From Genetic Diagnostic Management to Therapy. Int J Mol Sci; 22(13):7207.	海外
5.4-3	Azhdam AM, Goldberg RA, Ugradar S (2020) In vivo Measurement of the Human Vitreous Chamber Volume Using Computed Tomography Imaging of 100 Eyes. Transl Vis Sci Technol; 9(1):2.	海外
5.4-4	Bainbridge JW, Mehat MS, Sundaram V, et al. (2015) Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis. N Engl J Med; 372(20):1887-97.	海外
5.4-5	Bekerman I, Gottlieb P, Vaiman M (2014) Variations in eyeball diameters of the healthy adults. J Ophthalmol; 2014:503645.	海外
5.4-6	Bennett J, Wellman J, Marshall KA, et al. (2016) Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. Lancet; 388(10045):661-72.	海外
5.4-7	Bittner AK, Gould JM, Rosenfarb A, et al. (2014) A pilot study of an acupuncture protocol to improve visual function in retinitis pigmentosa patients. Clin Exp Optom; 97(3):240-7.	海外
5.4-8	Booij JC, Florijn RJ, ten Brink JB, et al. (2005) Identification of mutations in the AIPL1, CRB1, GUCY2D, RPE65, and RPGRIP1 genes in patients with juvenile retinitis pigmentosa. J Med Genet; 42(11):e67.	海外
5.4-9	Bowne SJ, Humphries MM, Sullivan LS, et al. (2011) A dominant mutation in RPE65 identified by whole-exome sequencing causes retinitis pigmentosa with choroidal involvement. Eur J Hum Genet; 19(10):1074-81.	海外
5.4-10	Chao DL, Burr A, Pennesi M (2019) RPE65-Related Leber Congenital Amaurosis / Early-Onset Severe Retinal Dystrophy. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., (eds). GeneReviews®. Seattle:University of Washington.	海外
5.4-11	Cheng L, Azen SP, El-Bradey MH, et al. (2001) Duration of vitrectomy and postoperative cataract in the vitrectomy for macular hole study. Am J Ophthalmol; 132(6):881-7.	海外
5.4-12	Chung DC, McCague S, Yu ZF, et al. (2018) Novel mobility test to assess functional vision in patients with inherited retinal dystrophies. Clin Exp Ophthalmol; 46(3):247-59.	海外
5.4-13	Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B, et al. (2019) The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy Due to Biallelic Mutations in the RPE65 Gene. Am J Ophthalmol; 199:58-70.	海外
5.4-14	Doi S, Kimura S, Morizane Y, et al. (2015) Successful displacement of a traumatic submacular hemorrhage in a 13-year-old boy treated by vitrectomy, subretinal injection of tissue plasminogen activator and intravitreal air tamponade: a case report. BMC Ophthalmol; 15:94.	海外
5.4-15	Eliassi-Rad B and Chang I (2015) Elevated intraocular pressure associated with retinal procedures. (Internet) Available from: < <a href="http://eyewiki.aao.org/Elevated_intraocular_pressure_associated_with_retinal_procedures">http://eyewiki.aao.org/Elevated_intraocular_pressure_associated_with_retinal_procedures</a> > (Accessed 17-Aug-2022).	海外

添付資料 番号	著者・表題・掲載誌	報種類 (国内 ／海外)
5.4-16	European Medicines Agency, Human Medicines Development and Evaluation (2013) Protocol Assistance: AAV2-hRPE65v2. EMEA/H/SA/2552/1/2013/PA/ADT/PED/SME/ADT/III.	海外
5.4-17	FDA (2020a) Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products Guidance for Industry. (Internet) Available from: < <a href="https://www.fda.gov/media/113768/download">https://www.fda.gov/media/113768/download</a> > (Accessed 17-Aug-2022).	海外
5.4-18	FDA (2020b) Human Gene Therapy for Retinal Disorders Guidance for Industry. (Internet) Available from: < <a href="https://www.fda.gov/media/124641/download">https://www.fda.gov/media/124641/download</a> > (Accessed 17-Aug-2022).	海外
5.4-19	Fine HF, Iranmanesh R, Iturralde D, et al. (2007) Outcomes of 77 consecutive cases of 23-gauge transconjunctival vitrectomy surgery for posterior segment disease. Ophthalmology; 114(6):1197-200.	海外
5.4-20	Fishman GA, Anderson RJ, Lourenco P (1985) Prevalence of posterior subcapsular lens opacities in patients with retinitis pigmentosa. Br J Ophthalmol; 69(4):263-6.	海外
5.4-21	Govetto A, Virgili G, Menchini F, et al. (2013) A systematic review of endophthalmitis after microincisional versus 20-gauge vitrectomy. Ophthalmology; 120(11):2286-91.	海外
5.4-22	Grewing R and Mester U (1996) Results of surgery for epiretinal membranes and their recurrences. Br J Ophthalmol; 80(4):323-6.	海外
5.4-23	Grover S, Murthy RK, Brar VS, et al. (2010) Comparison of retinal thickness in normal eyes using Stratus and Spectralis optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci; 51(5):2644-7.	海外
5.4-24	Gu SM, Thompson DA, Srikumari CR, et al. (1997) Mutations in RPE65 cause autosomal recessive childhood-onset severe retinal dystrophy. Nat Genet; 17(2):194-7.	海外
5.4-25	Gupta OP, Ho AC, Kaiser PK, et al. (2008) Short-term outcomes of 23-gauge pars plana vitrectomy. Am J Ophthalmol; 146(2):193-7.	海外
5.4-26	Hamel C (2006) Retinitis pigmentosa. Orphanet J Rare Dis; 1:40.	海外
5.4-27	Hanein S, Perrault I, Gerber S, et al. (2004) Leber congenital amaurosis: comprehensive survey of the genetic heterogeneity, refinement of the clinical definition, and genotype-phenotype correlations as a strategy for molecular diagnosis. Hum Mutat; 23(4):306-17.	海外
5.4-28	Holladay JT (2004) Visual Acuity Measurements. J Cataract Refract Surg; 30(2):287-90.	海外
5.4-29	Ibarra MS, Hermel M, Prenner JL, et al. (2005) Longer-term outcomes of transconjunctival sutureless 25-gauge vitrectomy. Am J Ophthalmol; 139(5):831-6.	海外
5.4-30	Jackson H, Garway-Heath D, Rosen P, et al. (2001) Outcome of cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa. Br J Ophthalmol; 85(8):936-8.	海外
5.4-31	Jacobson SG, Aleman TS, Cideciyan AV, et al. (2009) Defining the residual vision in leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations. Invest Ophthalmol Vis Sci; 50(5):2368-75.	海外
5.4-32	Jacobson SG, Cideciyan AV, Ratnakaram R, et al. (2012) Gene therapy for leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations: safety and efficacy in 15 children and adults followed up to 3 years. Arch Ophthalmol; 130(1):9-24.	海外

添付資料 番号	著者・表題・掲載誌	報種類 (国内 ／海外)
5.4-33	Katagiri S, Hayashi T, Kondo M, et al. (2016) RPE65 Mutations in Two Japanese Families with Leber Congenital Amaurosis. Ophthalmic Genet; 37(2):161-9.	海外
5.4-34	Katira RC, Zamani M, Berinstein DM, et al. (2008) Incidence and characteristics of macular pucker formation after primary retinal detachment repair by pars plana vitrectomy alone. Retina; 28(5):744-8.	海外
5.4-35	Khan AO, Al-Mesfer S, Al-Turkmani S, et al. (2014) Genetic analysis of strictly defined Leber congenital amaurosis with (and without) neurodevelopmental delay. Br J Ophthalmol; 98(12):1724-8.	海外
5.4-36	Khan MA, Shahlaee A, Toussaint B, et al. (2016) Outcomes of 27 Gauge Microincision Vitrectomy Surgery for Posterior Segment Disease. Am J Ophthalmol; 161:36-43.	海外
5.4-37	Klein M and Birch DG (2009) Psychophysical assessment of low visual function in patients with retinal degenerative diseases (RDDs) with the Diagnosys full-field stimulus threshold (D-FST). Doc Ophthalmol; 119(3):217-24.	海外
5.4-38	Koyanagi Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, et al. (2019) Genetic characteristics of retinitis pigmentosa in 1204 Japanese patients. J Med Genet; 56(10):662-70.	海外
5.4-39	Lakhanpal RR, Humayun MS, de Juan E Jr, et al. (2005) Outcomes of 140 consecutive cases of 25-gauge transconjunctival surgery for posterior segment disease. Ophthalmology; 112(5):817-24.	海外
5.4-40	Lange C, Feltgen N, Junker B, et al. (2009) Resolving the clinical acuity categories "hand motion" and "counting fingers" using the Freiburg Visual Acuity Test (FrACT). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol; 247(1):137-42.	海外
5.4-41	Le Meur G, Lebranchu P, Billaud F, et al. (2018) Safety and Long-Term Efficacy of AAV4 Gene Therapy in Patients with RPE65 Leber Congenital Amaurosis. Mol Ther; 26(1):256-68.	海外
5.4-42	Lorenz B, Gyürüs P, Preising M, et al. (2000) Early-onset severe rod-cone dystrophy in young children with RPE65 mutations. Invest Ophthalmol Vis Sci; 41(9):2735-42.	海外
5.4-43	Lotery AJ, Namperumalsamy P, Jacobson SG, et al. (2000) Mutation analysis of 3 genes in patients with Leber congenital amaurosis. Arch Ophthalmol; 118(4):538-43.	海外
5.4-44	Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, et al. (2008) Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. N Engl J Med; 358(21):2240-8.	海外
5.4-45	Maguire AM, High KA, Auricchio A, et al. (2009) Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet; 374(9701):1597-605.	海外
5.4-46	Maguire AM, Russell S, Wellman JA, et al. (2019) Efficacy, Safety, and Durability of Voretigene Neparvovec-rzyl in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy: Results of Phase 1 and 3 Trials. Ophthalmology; 126(9):1273-85.	海外
5.4-47	Maguire AM, Russell S, Chung DC, et al. (2021) Durability of Voretigene Neparvovec for Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease: Phase 3 Results at 3 and 4 Years. Ophthalmology; 128(10):1460-8.	海外
5.4-48	Marlhens F, Griffioen JM, Bareil C, et al. (1998) Autosomal recessive retinal dystrophy associated with two novel mutations in the RPE65 gene. Eur J Hum Genet; 6(5):527-31.	海外

添付資料 番号	著者・表題・掲載誌	報種類 (国内 ／海外)
5.4-49	Martínez-Castillo V, Boixadera A, Distéfano L, et al. (2012) Epiretinal membrane after pars plana vitrectomy for primary pseudophakic or aphakic rhegmatogenous retinal detachment: incidence and outcomes. Retina; 32(7):1350-5.	海外
5.4-50	McCabe F, Regillo C, Benson W (2006) Duane's ophthalmology. (Internet) Available from: < <a href="http://www.oculist.net/downaton502/prof/ebook/duanes/pages/v6/v6c056.html#com">http://www.oculist.net/downaton502/prof/ebook/duanes/pages/v6/v6c056.html#com</a> > (Accessed 17-Aug-2022).	海外
5.4-51	McKibbin M, Ali M, Mohamed MD, et al. (2010) Genotype-phenotype correlation for leber congenital amaurosis in Northern Pakistan. Arch Ophthalmol; 128(1):107-13.	海外
5.4-52	Morimura H, Fishman GA, Grover SA, et al. (1998) Mutations in the RPE65 gene in patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa or leber congenital amaurosis. Proc Natl Acad Sci U S A; 95(6):3088-93.	海外
5.4-53	Neveling K, Collin RW, Gilissen C, et al. (2012) Next-generation genetic testing for retinitis pigmentosa. Hum Mutat; 33(6):963-72.	海外
5.4-54	Okanouchi T, Toshima S, Kimura S, et al. (2016) Novel Technique for Subretinal Injection Using Local Removal of the Internal Limiting Membrane. Retina; 36(5):1035-8.	海外
5.4-55	Ooto S, Hangai M, Sakamoto A, et al. (2010) Three-dimensional profile of macular retinal thickness in normal Japanese eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci; 51(1):465-73.	海外
5.4-56	Oshima H, Iwase T, Ishikawa K, et al. (2017) Long-term results after limited macular translocation surgery for wet age-related macular degeneration. PLoS One; 12(5):e0177241.	海外
5.4-57	Pandya H (2016) Postoperative endophthalmitis. (Internet) Available from: < <a href="http://emedicine.medscape.com/article/1201260-overview">http://emedicine.medscape.com/article/1201260-overview</a> > (Accessed 17-Aug-2022).	海外
5.4-58	Ramkissoon YD, Aslam SA, Shah SP, et al. (2010) Risk of iatrogenic peripheral retinal breaks in 20-G pars plana vitrectomy. Ophthalmology; 117(9):1825-30.	海外
5.4-59	Roberts L, Rebello G, Greenberg J, et al. (2010) Great Expectations: RPE65 mutations in South Africa. 2009:89-110. Retinitis Pigmentosa: Causes, Diagnosis and Treatment. B. M. a. P. C. Hauppauge NY, USA.	海外
5.4-60	Roe RH and McDonald HR (2008) Complications of vitreoretinal surgery. Review of Ophthalmology. (Internet) Available from: < <a href="https://www.reviewofophthalmology.com/article/complications-of-vitreoretinal-surgery?msclkid=9563a330cf4011ec958c5815cf36a679">https://www.reviewofophthalmology.com/article/complications-of-vitreoretinal-surgery?msclkid=9563a330cf4011ec958c5815cf36a679</a> > (Accessed 17-Aug-2022).	海外
5.4-61	Roman AJ, Schwartz SB, Aleman TS, et al. (2005) Quantifying rod photoreceptor-mediated vision in retinal degenerations: dark-adapted thresholds as outcome measures. Exp Eye Res; 80(2):259-72.	海外
5.4-62	Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. (2017) Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet; 390(10097):849-60.	海外
5.4-63	Sallum JMF, Kaur VP, Shaikh J, et al. (2022) Epidemiology of Mutations in the 65-kDa Retinal Pigment Epithelium (RPE65) Gene-Mediated Inherited Retinal Dystrophies: A Systematic Literature Review. Adv Ther; 39(3):1179-98.	海外

添付資料 番号	著者・表題・掲載誌	報種類 (国内 ／海外)
5.4-64	Sangermano R, Scott H, Wagner N, et al. (2020) Chapter 14 - Genetic testing of various eye disorders. Genetics and Genomics of Eye Disease. Amsterdam: Elsevier Inc, p.239-58.	海外
5.4-65	Scartozzi R, Bessa AS, Gupta OP, et al. (2007) Intraoperative sclerotomy-related retinal breaks for macular surgery, 20- vs 25-gauge vitrectomy systems. Am J Ophthalmol; 143(1):155-6.	海外
5.4-66	Simovich MJ, Miller B, Ezzeldin H, et al. (2001) Four novel mutations in the RPE65 gene in patients with Leber congenital amaurosis. Hum Mutat; 18(2):164.	海外
5.4-67	Stone EM (2007) Leber congenital amaurosis - a model for efficient genetic testing of heterogeneous disorders: LXIV Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol; 144(6):791-811.	海外
5.4-68	Tanaka H, Nitoh K, Atsuhiko A et al. (2009) Measurement of Volume of Vitreous Space during Vitrectomy. ARVO Annual Meeting Abstract April 2009; 50:3169.	海外
5.4-69	Thomas R and Jay JL (1988) Raised intraocular pressure with topical steroids after trabeculectomy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol; 226(4):337-40.	海外
5.4-70	Thompson DA, Ali RR, Banin E, et al. (2015) Advancing Therapeutic Strategies for Inherited Retinal Degeneration: Recommendations from the Monaciano Symposium. Invest Ophthalmol Vis Sci; 56(2):918-31.	海外
5.4-71	Thompson DA, Gyürüs P, Fleischer LL, et al. (2000) Genetics and phenotypes of RPE65 mutations in inherited retinal degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci; 41(13):4293-9.	海外
5.4-72	Verma A, Perumalsamy V, Shetty S, et al. (2013) Mutational screening of LCA genes emphasizing RPE65 in South Indian cohort of patients. PLoS One; 8(9):e73172.	海外
5.4-73	Wang F, Wang H, Tuan HF, et al. (2014) Next generation sequencing-based molecular diagnosis of retinitis pigmentosa: identification of a novel genotype-phenotype correlation and clinical refinements. Hum Genet; 133(3):331-45.	海外
5.4-74	Weleber RG, Michaelides M, Trzuppek KM, et al. (2011) The phenotype of Severe Early Childhood Onset Retinal Dystrophy (SECORD) from mutation of RPE65 and differentiation from Leber congenital amaurosis. Invest Ophthalmol Vis Sci; 52(1):292-302.	海外
5.4-75	Wyszecki G and Stiles WS (1982) Visual Equivalence and visual matching. Color Science: Concepts and Methods, Quantitative Data and Formulae. Second Edition; New York:John Wiley & Sons, p. 278-485.	海外
5.4-76	Yoneda K, Morikawa K, Oshima Y, et al. (2017) SURGICAL OUTCOMES OF 27-GAUGE VITRECTOMY FOR A CONSECUTIVE SERIES OF 163 EYES WITH VARIOUS VITREOUS DISEASES. Retina; 37(11):2130-7.	海外
5.4-77	池田華子 (2016) 第2章 総論 V.治療 C.神経保護治療. 網膜変性疾患診療のすべて; 東京:医学書院, p. 204-9.	国内
5.4-78	池田康博, 山本修一, 村上晶, 他 (2021) 日本網膜色素変性レジストリプロジェクトに登録されたデータの解析. 日眼会誌; 125(4):425-30.	国内
5.4-79	井上真 (2004) 【硝子体・網膜病変の診かた】網膜疾患 先天・発育異常 レーベル先天黒内障. 眼科; 46(11):1462-4.	国内
5.4-80	厚生労働省 (2020) 2020 年度衛生行政報告例特定疾患医療費受給者証所持者数 (Internet) Available from: < <a href="https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2022/03/koufu20211.pdf">https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2022/03/koufu20211.pdf</a> > (Accessed 17-Aug-2022).	国内

添付資料 番号	著者・表題・掲載誌	報種類 (国内 ／海外)
5.4-81	厚生労働省 (2021) 2021 年 9 月 2 日第 102 回先進医療会議 (Internet) Available from: < <a href="https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000182016_00037.html">https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000182016_00037.html</a> > (Accessed 17-Aug-2022).	国内
5.4-82	角田和繁 (2018) 【網膜変性診療の未来予想図】 遺伝性網膜疾患の臨床診断. あたらしい眼科; 35(4):427-36.	国内
5.4-83	角田和繁, 岩田岳, 藤波芳, 他 (2020) 網脈絡膜ジストロフィの遺伝学的病態解明および治療に向けた症例データベースの構築. 日眼会誌; 124(3):247-84.	国内
5.4-84	所敬, 金井淳 (2004) Section 1 解剖・発生 2.眼球. 現代の眼科学; 金原出版, p.4-14.	国内
5.4-85	難病情報センター (2021) 網膜色素変性症 (Internet) Available from: < <a href="http://www.nanbyou.or.jp/entry/196">http://www.nanbyou.or.jp/entry/196</a> > (Accessed 17-Aug-2022).	国内
5.4-86	林孝彰 (2016) 第 2 章 総論 IV.網膜変性疾患の診療の実際 B.専門外来での診療. 網膜変性疾患診療のすべて; 東京:医学書院, p. 120-6.	国内
5.4-87	堀田喜裕, 細野克博, 倉田健太郎 (2019) 【眼科の先進的医療 Up to Date】 遺伝性網膜変性の遺伝子診断. あたらしい眼科; 36(11):1373-81.	国内
5.4-88	堀田喜裕 (2020) 小児の網膜ジストロフィ. 眼科; 62(13):1431-7.	国内
5.4-89	宮道大督, 堀田喜裕 (2018) 【網膜変性診療の未来予想図】 網膜変性の遺伝子診断. あたらしい眼科; 35(4):447-55.	国内
5.4-90	山本修一, 村上晶, 高橋政代, 他 (2016) 網膜色素変性診療ガイドライン. 日本眼科学会雑誌; 120(12):846-61.	国内
5.4-91	Belin PJ and Parke DW 3rd (2020) Complications of vitreoretinal surgery. Curr Opin Ophthalmol; 31(3):167-73.	海外
5.4-92	Chelazzi P, Azzolini C, Bellina C, et al. (2021) Efficacy and Safety of Vitrectomy without Using Perfluorocarbon Liquids and Drainage Retinotomy Associated with Postoperative Positioning Based on Residual Subretinal Fluid for Rhegmatogenous Retinal Detachment. J Ophthalmol; 2021:5588479.	海外
5.4-93	Dias MF, Joo K, Kemp JA, et al. (2018) Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: Basic research and clinical perspectives. Prog Retin Eye Res; 63:107-31.	海外
5.4-94	Dysager DD, Koren SF, Grauslund J, et al. (2022) Efficacy and Safety of Pars Plana Vitrectomy for Primary Symptomatic Floaters: A Systematic Review with Meta-Analyses. Ophthalmol Ther; 11(6):2225-42.	海外
5.4-95	Eibenberger K, Sacu S, Rezar-Dreindl S, et al. (2021) Clinical characteristics and surgical outcome of pediatric and early adulthood retinal detachment. Eur J Ophthalmol; 31(3):1367-74.	海外
5.4-96	Hsuan JD, Brown NA, Bron AJ, et al. (2001) Posterior subcapsular and nuclear cataract after vitrectomy. J Cataract Refract Surg; 27(3):437-44.	海外
5.4-97	Jairath NK, Paulus YM, Yim A, et al. (2022) Intra- and post-operative risk of retinal breaks during vitrectomy for macular hole and vitreomacular traction. PLoS One; 17(8):e0272333.	海外
5.4-98	Shields RA, Ludwig CA, Powers MA, et al. (2019) Postoperative Adverse Events, Interventions, and the Utility of Routine Follow-Up After 23-, 25-, and 27-Gauge Pars Plana Vitrectomy. Asia Pac J Ophthalmol (Phila); 8(1):36-42.	海外
5.4-99	村上晶 (2016) 第 1 章 総説 II.網膜色素変性類縁疾患の診断. 網膜変性疾患診療のすべて; 東京:医学書院, p. 8-10.	国内