

遺伝子組換え生物等の第一種使用規程承認取得製品

再使用禁止

使用の制限あり

適正にお使い頂くために



ウィルスベクター製品

ルクスターナ[®]注

LUXTURNA[®]

ボレチゲン ネパールボベク

再生医療等製品

薬価基準収載

【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。]

適正使用に関するお願い

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

海外での両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異によるIRDに対する本品の開発は2007年9月より開始し、海外第Ⅰ相試験（101試験及び102試験）で安全性及び忍容性を評価し、海外第Ⅲ相試験（301試験）で本品（ 1.5×10^{11} vg/300µL）を両眼に逐次的に網膜下投与したときの有効性及び安全性を評価しました。これらの試験結果において、本品の網膜下投与により機能的視力及び視機能の改善が確認されたことから、本品は両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異によるIRD患者に対するウイルスベクター製品として米国及びEUで、それぞれ2017年12月及び2018年11月に承認されました。国内では2020年3月19日に希少疾病用再生医療等製品に指定され、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異によるIRDの日本人患者を対象に、本品の有効性及び安全性の評価を目的として、日本の医療環境下で少数例の患者での国内第Ⅲ相試験であるA11301試験（中間解析にて申請。現在、試験継続中。）を実施しました。その結果、日本人の両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異によるIRD患者に対する本品の有効性が確認され、作用機序、有効性、投与手技を含む安全性に影響を及ぼすような民族的要因はないと考えられたことから、国内及び海外で実施した臨床試験データを基に承認申請を行い、2023年6月26日に「両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィー」に対して製造販売承認を取得しました。

本冊子は、本品の適正使用推進のため、投与対象の確認、注意を要する事象とその対策、用法及び用量、必要な検査等について解説したものです。

本品は、承認条件、本品を使用する上で必要な医療機関及び医師の要件に基づき流通・使用上の制限をしています（p.48「1.ルクスターナ®注を使用する上で必要な医療機関及び医師の要件」参照）。

また、本品はカルタヘナ法^注第4条第1項の規定に基づき、第一種使用規程の承認を受けた遺伝子組換え生物等を含む製品です（名称：AAV2-hRPE65v2、承認日：令和4年11月7日、承認番号：22-36V-0013）。

本品の投与にあたっては、有害事象への対応、十分な事前説明と同意（遺伝学的影響含む）、遺伝子組換え生物等の拡散防止（遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律に準拠）を考慮し、適切な対応を行うことが求められております。したがって、本品の治療を実施していただく医師並びにその施設は、製造販売業者による各要件の確認にご協力くださいますようお願いいたします。

弊社では本品の不具合及び有害事象を収集し、医薬品医療機器法に基づく規制当局への不具合等報告並びに本品の安全性リスクマネジメントを実施しております。また、本品では製造販売後調査が計画されており、最長5年間の追跡調査を実施する予定です。本品の不具合及び有害事象の発生時には、安全性情報の収集にご協力を賜りますようお願いいたします。

本品をご使用いただく際は、最新の製品電子添文、関連学会が定める適正使用指針等と併せて本冊子をご熟読の上、適正使用をお願いいたします。

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

本冊子で引用した臨床試験は以下のとおりです。

試験名	対象
海外第Ⅲ相試験 (301試験：無治療対照比較試験)	両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異によるIRD患者
国内第Ⅲ相試験 (A11301試験：非遮蔽試験)	両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異によるIRD患者
海外第Ⅰ相臨床試験 (101試験)	両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異によるIRD患者
海外第Ⅰ相臨床試験 (102試験)	両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異によるIRD患者、 かつ101試験に参加した患者

本品の承認されている【効能、効果又は性能】は以下のとおりです。

【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。

本品の投与にあたっては、有害事象への対応、十分な事前説明と同意（遺伝学的影響含む）、遺伝子組換え生物等の拡散防止（遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律に準拠）を考慮し、適切な対応を行うことが求められています（p.48「1.ルクスターナ®注を使用する上で必要な医療機関及び医師の要件」参照）。

目次

ルクスターナ®注の作用機序	6
ルクスターナ®注の治療の流れ	8
1. 適切な患者選択	10
2. 注意を要する事象とその対策	13
3. その他の注意	19
4. 患者又はご家族への説明・同意取得	20
5. 本品の調製及び手術の準備・手順	21

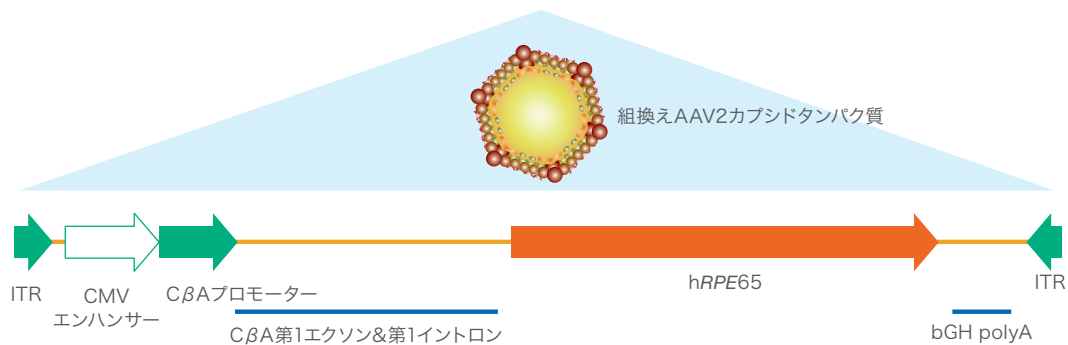


別添	47
1. ルクスターナ [®] 注を使用する上で必要な医療機関及び医師の要件	48
2. カルタヘナ法対応について	51
3. 各臨床試験における登録基準及び除外基準	54
4. 海外第Ⅲ相試験(301試験)における安全性(海外データ)	56
5. 国内第Ⅲ相試験(A11301試験)における安全性(国内データ)	58
6. 海外第Ⅰ相試験(101/102試験)における安全性(海外データ)	59
7. 注意を要する事象の発現状況の集計に用いた用語	61

ルクスターナ[®]注の作用機序

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

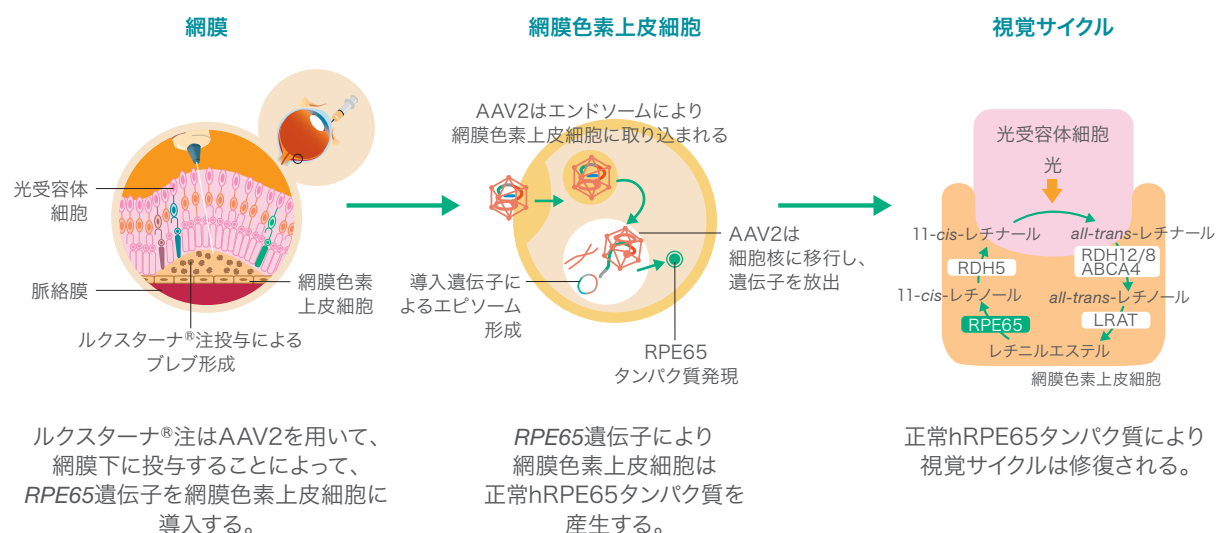
本品の構造概略図



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

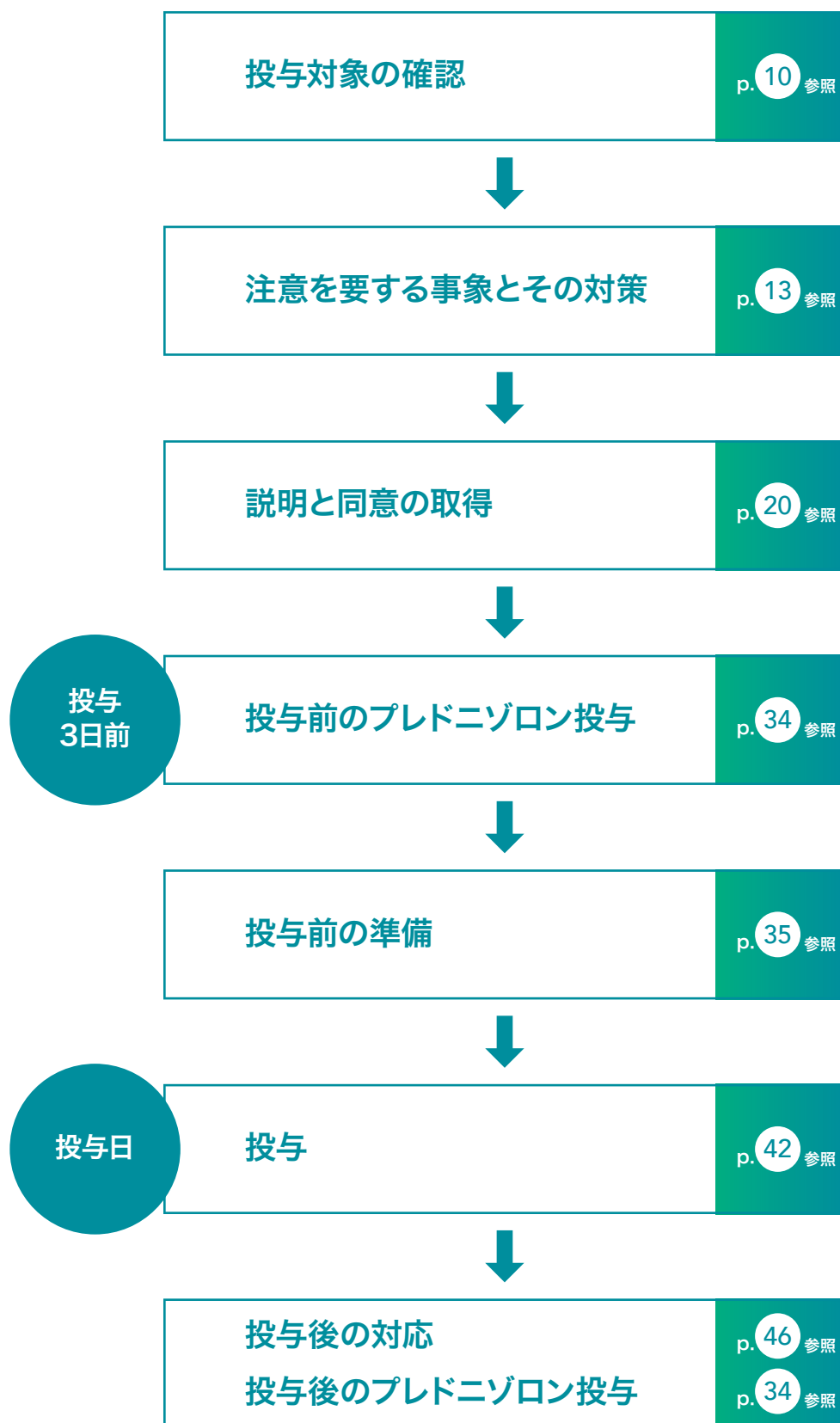
本品は網膜下への単回投与によって、異常な網膜色素上皮細胞へ遺伝子を導入し正常hRPE65タンパク質を発現させ、視覚サイクルの機能を回復させます。なお、本品に搭載された遺伝子発現構成体は、標的細胞の染色体に組み込まれることなくエピソームとして核内に存在し、ヒトRPE65タンパク質は長期間安定して発現します。本品によってRPE65遺伝子が導入される網膜色素上皮細胞の細胞分裂能は極めて低い¹⁾ため、理論的には生涯にわたって正常hRPE65タンパク質を発現させる²⁾ことにより、実臨床においても長期間の作用が期待されます。

本品による遺伝子補充療法 (イメージ図)



1) Fuhrmann S. et al.: Exp. Eye Res. 2014; 123: 141-50 (PMID: 24060344)
2) Penaud-Budloo M. et al.: J. Virol. 2008; 82 (16): 7875-85 (PMID: 18524821)

ルクスターナ[®]注の治療の流れ



1. 適切な患者選択

1.1 本品投与対象

本品の【効能、効果又は性能】及び《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》は下記のとおりです。

【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。

解説

(1) 本品は、*RPE65* 遺伝子の変異によって正常な *RPE65* タンパク質が欠乏し、視覚障害を有する患者に対し、正常な *RPE65* 遺伝子を補充する遺伝子補充療法です。そのため、「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」としました。

本品の臨床試験に参加したすべての患者は、臨床診断名にかかわらず、検査機関 [101 試験、301 試験：CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) 認定機関、A11301 試験：ノバルティス社が指定した検査機関] で両アレル性 *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ました。

(2) 本品の作用機序を考慮すると、より多くの生存網膜細胞を有する患者の方が、本品によるベネフィットを期待できると考えられました。

このことから、本品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「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。」をそれぞれ注意喚起することとしました。

本品投与対象の確認

効能、効果又は性能に関連する使用上の注意を確認の上、本品の投与対象であることを確認してください。

	項目	注意点
☐	① 遺伝学的検査により <i>RPE65</i> 遺伝子の両アレル性の変異が確認されている	・ 遺伝学的検査の実施前には、患者又はご家族に適切な遺伝カウンセリングを実施してください。 ・ 遺伝カウンセリングを含む遺伝学的検査の実施に際しては、学会が定める「遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン³⁾」を参照してください。
☐	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ている	・ 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してください。 ・ 臨床試験においては別添2に記載の選択除外基準によって十分な生存網膜細胞の有無が確認されました。

3) 日本網膜硝子体学会 <https://www.jrvs.jp/guideline/>

1.2 本品投与が適切ではない患者

本品の【禁忌・禁止】は下記のとおりです。

【禁忌・禁止】

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

解説

- (1) 本品は再凍結できず、解凍から4時間以内に投与を完了する必要があるため、投与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ました。
- (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ました。
- (3) 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者への本品の投与及び硝子体手術により、眼内炎等の重篤な副作用が発現し、永続的な視覚障害をもたらす可能性があるため設定しました。
- (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ました。

禁忌等に該当する又は本品の投与が適切ではない患者の確認

以下の項目に1つでも「はい」がある場合は、他の治療法を検討してください。

項目	確認	
① 本品の成分に対し過敏症の既往歴がある	☐ はい	☐ いいえ
② 眼又は眼周囲に感染がある、あるいは感染の疑いがある	☐ はい	☐ いいえ
③ 活動性の眼内炎症がある	☐ はい	☐ いいえ
④ プレドニゾロン又はその他の副腎皮質ステロイドに対するアレルギー又は過敏症の既往歴等があり、プレドニゾロン又は副腎皮質ステロイドの投与ができない	☐ はい	☐ いいえ

慎重な適用が必要と考えられる又は 治療の選択肢を考慮する必要がある患者の確認

以下の項目に**1つでも「はい」がある場合**は、患者の状態に十分注意し、慎重に本品投与の必要性を検討してください。
投与にあたっては、各項目の留意事項を確認の上、実施してください。

項目	確認		「はい」の場合
白内障の患者	☐ はい	☐ いいえ	遺伝性網膜ジストロフィー患者では、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ります。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）の有害事象で白内障が報告されています。
妊婦又は妊娠している可能性のある患者	☐ はい	☐ いいえ	当該患者に対しては、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してください。 本品を用いた動物での生殖発生毒性試験は実施していません。
授乳中の女性	☐ はい	☐ いいえ	授乳中の患者に対する使用経験がないため、当該患者に投与する場合は、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してください。
低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満	☐ はい	☐ いいえ	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。 少なくとも生後12ヵ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 ¹⁾ 、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。

1) Hendrickson, A. et al. : Exp. Eye Res. 2008 ; 87 (5) : 415-26

2. 注意を要する事象とその対策

1. 眼内炎、眼の炎症

眼内手術又は本品投与後に眼内炎及び眼の炎症があらわれることがあります。

本品投与にあたって

- 本品を投与する際は適切な無菌条件下で行ってください。
- 投与後は患者の状態を十分に観察し、眼内炎及び眼の炎症の徴候又は症状が認められた場合には、適切な処置を行ってください。
- 眼内炎及び眼の炎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してください。
- 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してください。

発現状況

- 臨床試験での投与手技に関連する眼内炎又は眼内感染症の有害事象発現割合は、臨床試験全体で45名中4名(8.9%)であり、101/102試験で8.3%(1/12名)、301試験で10.3%(3/29名)でした。A11301試験での発現はありませんでした([Table. 1](#))。
- いずれの事象も非重篤でした。
- 投与手技に関連する眼内炎又は眼内感染症に該当する事象の発現時期は、いずれも投与後2週間以内でした。

2. 網膜異常

2-1. 網膜裂孔

本品投与時の硝子体手術中又は術後に網膜裂孔があらわれることがあります。

本品投与にあたって

- 本品の投与中及び投与後は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、適切な処置を行ってください。
- 網膜裂孔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してください。

発現状況

- 臨床試験での網膜裂孔の有害事象発現割合は、臨床試験全体で、45名中4名(8.9%)、臨床試験別では、101/102試験で8.3%(1/12名)、301試験で10.3%(3/29名)でした。A11301試験での発現はありませんでした([Table. 1](#))。
- いずれも非重篤でした。
- 網膜裂孔の発現時期は、投与後2週間以内の発現でした。

2-2. 網膜剥離

本品投与時の硝子体手術中又は術後に網膜剥離があらわれることがあります。

本品投与にあたって

- 本品の投与中及び投与後は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、適切な処置を行ってください。
- 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してください。

発現状況

- 臨床試験での網膜剥離の有害事象発現割合は、臨床試験全体で45名中2名(4.4%)、臨床試験別では、301試験で6.9%(2/29名)でした。101/102試験及びA11301試験での発現はありませんでした([Table. 1](#))。
- 1名は重篤な有害事象として報告され、硝子体手術等の処置により後遺症を伴う消失と判断されました。本品との関連なし、投与手技との関連ありと判断されました。
- 残り1名に発現した網膜剥離は非重篤でした。
- 2名の網膜剥離の発現時期は、投与後4～5年でした。

2-3. 黄斑部疾患

- 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）等があらわれることがあります。また、硝子体手術中又は術後に黄斑線維症（網膜上膜）及び黄斑症（黄斑部のしわ）等があらわれることがあります。
- 黄斑部疾患を発現した患者で永続的な視力低下が報告されています。

本品投与にあたって

- 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、適切な処置を行ってください。
- 黄斑部疾患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してください。
- 本品の推奨投与部位は、上方血管アーケードに沿ったエリアで、中心窩から2mm以上離れた部位です。中心窩付近での投与を避けてください。

発現状況

- 臨床試験での黄斑部疾患の有害事象発現割合は、臨床試験全体で45名中7名（15.6%）、臨床試験別では101/102試験で25.0%（3/12名）、301試験で13.8%（4/29名）でした。A11301試験での発現はありませんでした（Table. 1）。
- 301試験の網膜小窩障害の1名が重篤と判断され、処置はなく後遺症を伴う消失と判断されました。本品と関連なし、投与手技と関連ありと判断されました。
- 他の6名に発現した黄斑部疾患は非重篤でした。
- 黄斑部疾患の発現時期は、ほとんどが投与後1ヵ月以内でした。

2-4. 進行性網脈絡膜萎縮による視力喪失

本品の投与後に網脈絡膜萎縮があらわれることがあります。

本品投与にあたって

患者の状態を十分に観察し、適切に管理してください。

発現状況

- 臨床試験では、進行性網脈絡膜萎縮による視力喪失の症例は報告されていません。
- 海外の製造販売開始後から承認申請時点の最新のデータカットオフ日までに、68例106眼で網脈絡膜萎縮に関連する事象が報告され、製造販売後からの累積投与症例数は456例886眼であることから、報告割合は0.12でした。
- 68例のうち11例で視力障害が認められ、そのうち2例で進行性網脈絡膜萎縮による視力障害の可能性が示唆されました。
- 網脈絡膜萎縮に関連する事象の発現時期は、1から1215日（中央値199日）でした。

3. 眼圧上昇

本品の投与後に眼圧が上昇することがあります。

本品投与にあたって

- 眼圧を定期的に観察し適切に管理してください。
- 患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

発現状況

- 臨床試験での眼圧上昇の有害事象発現割合は、臨床試験全体で45名中9名(20.0%)、臨床試験別では、101/102試験で25.0%(3/12名)、301試験で17.2%(5/29名)、A11301試験で25.0%(1/4名)でした(**Table. 1**)。
- 102試験の1名に報告された眼圧上昇は重篤と判断されました。硝子体手術後に発現した眼内炎に対する処置として、抗生物質の硝子体内投与及び副腎皮質ステロイドの局所投与後に眼圧上昇を発現し、その後視神経萎縮(非重篤)を発現しました。線維柱帯切除術により眼圧は正常値に回復し、眼圧上昇は消失しました。眼圧上昇は本品又は投与手技との関連なしと判断され、硝子体手術後に発現した眼内炎に対する処置(副腎皮質ステロイド局所投与)により生じたものと判断されました。
- 1名に発現した重篤な眼圧上昇を除き非重篤でした。
- 眼圧上昇の発現時期は、多くが投与後1ヵ月以内でした。

4. 白内障

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ります。

本品投与にあたって

患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

発現状況

- 臨床試験での白内障の有害事象発現割合は、臨床試験全体で45名中13名(28.9%)であり、101/102試験で41.7%(5/12名)、301試験で27.6%(8/29名)でした。A11301試験での発現はありませんでした(**Table. 1**)。
- いずれの事象も非重篤でした。
- 白内障の発現時期は、ほとんどが投与後1年以降でした。

5. 宿主免疫応答

AAV2カプシドタンパク質又は網膜色素上皮における65kDaのタンパク質であるRPE65タンパク質のいずれかに対して、宿主免疫応答が起こる可能性があります。

本品投与にあたって

- 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カプシドタンパク質又はRPE65タンパク質に対する潜在的な免疫応答が低下する可能性があります。
- 各眼への投与前後にプレドニゾロンを投与してください。(p.34参照)

発現状況

- 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ました。
- 臨床的に重要な細胞傷害性T細胞応答を示した患者はいませんでした。

6. 第三者への伝播

- 本品の調製や投与時に直接AAV2に曝露する可能性があります。
- 本品の廃棄物や体外への排出物からの曝露も考えられます。

本品投与にあたって

- 本品については、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)が定められています。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してください。(p.48参照)
- 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してください。(['ルクスターナ®注の治療を受けられる方とご家族へ』参照)
- 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を推奨してください。(['ルクスターナ®注の治療を受けられる方とご家族へ』参照)

発現状況

301試験では、最長で投与後14日まで涙液でベクターDNAが検出されましたが、いずれの臨床試験でも第三者への伝播に該当する有害事象は報告されませんでした。

Table. 1 臨床試験における注意を要する事象の発現状況

注意を要する事象	101/102 N=12	301 N=29	A11301 N=4	合計 N=45
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
投与手技に関連する眼内炎又は眼内感染症	1 (8.3)	3 (10.3)	0	4 (8.9)
眼の炎症	1 (8.3)	2 (6.9)	0	3 (6.7)
虹彩炎	0	1 (3.4)	0	1 (2.2)
網膜裂孔	1 (8.3)	3 (10.3)	0	4 (8.9)
網膜裂孔	1 (8.3)	3 (10.3)	0	4 (8.9)
網膜剥離	0	2 (6.9)	0	2 (4.4)
網膜剥離	0	2 (6.9)	0	2 (4.4)
黄斑部疾患	3 (25.0)	4 (13.8)	0	7 (15.6)
黄斑円孔	1 (8.3)	2 (6.9)	0	3 (6.7)
眼の障害	1 (8.3)	0	0	1 (2.2)
黄斑変性	0	1 (3.4)	0	1 (2.2)
黄斑線維症	0	1 (3.4)	0	1 (2.2)
黄斑症	1 (8.3)	0	0	1 (2.2)
網膜小窩障害	0	1 (3.4)	0	1 (2.2)
眼圧上昇	3 (25.0)	5 (17.2)	1 (25.0)	9 (20.0)
眼圧上昇	3 (25.0)	5 (17.2)	1 (25.0)	9 (20.0)
白内障	5 (41.7)	8 (27.6)	0	13 (28.9)
白内障	5 (41.7)	8 (27.6)	0	13 (28.9)

集計に用いた用語は別添6参照

注意を要する事象のうち、臨床試験で発現のあった事象のみを記載

同一症例でPTが同一となる事象が複数回発現した場合は1例として集計

承認申請時の最新データカットオフ日までの集計

3. その他の注意

眼内の気泡の影響

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ります。

<本品投与にあたって>

- 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してください。
- 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してください。 (『ルクスターナ®注の治療を受けられる方とご家族へ』参照)

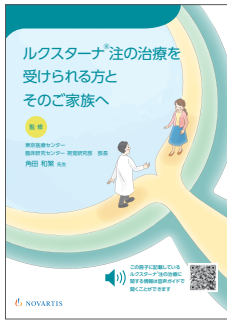
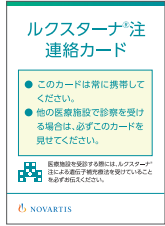
移植について

遺伝子を改変したウイルスによる遺伝子補充療法を受けているため、献血及び移植のための臓器、組織及び細胞を提供することができないことを患者に指導してください。 (『ルクスターナ®注の治療を受けられる方とご家族へ』参照)

4. 患者又はご家族への説明・同意取得

本品の使用にあたっては、本品の必要性とともに、本品の有効性及び安全性、その他の本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はご家族へ文書をもって説明し、同意を得てから本品を投与してください。また、本品の治療後に異常を感じた場合は、速やかに医師に連絡するよう患者又はご家族に指導してください。

本品の治療を適切かつ安全に行っていただくために、疾患や本品の治療及び副作用等についてまとめた以下患者向け資料を作成していますので、ご活用ください。

資料名	画像
ルクスターナ®注の治療を受けられる方とご家族へ (音声ガイド付き)	
ルクスターナ®注連絡カード (音声ガイド付き)	

患者又はご家族の同意取得

本品使用時に、下記お伝えすべき事項について患者又はご家族に説明し、本品使用の同意を取得してください。

	項目	注意点
☐	患者又はご家族が、本品使用を同意	・治療前に適切な遺伝カウンセリングを実施し、遺伝子治療の目的、方法（手術・使用薬剤など）、副作用、長期的フォローアップの必要性等に関して説明を行った上で、同意を取得してください。 ・製造販売業者にて患者又はご家族への上記説明文書のほかに、同意書を作成しています。患者又はご家族から同意を得る際には必要に応じて利用してください。 ・同意書は各施設の手順やルールに則って保管してください。
☐	患者又はご家族が、製造販売後調査の参加に同意	・製造販売業者が本品投与後の安全性と有効性を評価するため、以下の検査などで得られるデータを一定期間収集する旨を、患者又はご家族に説明した上で、製造販売後調査の参加に同意をいただくようお願いします。 検査例； 視力検査、視野検査、OCT検査、FST (Full-field light sensitivity threshold testing) など

5. 本品の調製及び手術の準備・手順

本品の調製及び手術における留意点

本品は、市販の生体適合性網膜下投与カニューレを使用し、網膜下に投与されます。網膜下投与以外の方法による本品の投与は認められていません。本品の調製は、ノバルティス ファーマが提供する調製に関するトレーニングを受けた薬剤師のみ実施可能です。本品の網膜下投与は、網膜下（黄斑下）手術の経験を十分に有し、かつノバルティス ファーマが提供する網膜下投与手技のトレーニングを受講した眼科医のみ実施可能です。また、本品の網膜下投与に際し、硝子体手術（Pars Plana Vitrectomy：PPV）を行う必要があります（本冊子では、3ポート PPVの基本術式については解説していません）。

5.1 発注

発注から納品まで2～4週間程度要します。投与を計画する際には、ノバルティス ファーマ担当者に相談してください。

発注準備

発注に際し、下記の提出が必要になります。書類については、担当者に問い合わせてください。

- ☐ ルクスターナ®注 適正使用確認書（医師用、施設用）
- ☐ ルクスターナ®注による遺伝子補充療法に対する合意書
- ☐ キャンセルポリシー合意書

また、発注前にp.10～12「1. 適切な患者選択」を参照の上、総合的に判断して、当該患者が投与可能な状態であることを確認してください。

発注書への記載

● 医師

発注書の医師記載欄に必要事項を記入し、署名の上、発注責任部門へ渡してください。

● 発注責任部門

発注書の医療機関情報、発注責任部門記載欄、納品時受取者、注文数に必要事項を記入の上、署名してください。

発注

発注責任部門は、発注書をアルフレッサへFAXしてください。

発注後に投与日を変更する場合：

納品日や投与日が発注書の記載日から変更になる場合には、速やかに担当者へご連絡ください。

包装単位1症例投与に関して：

ルクスターナ®注は1包装単位につき、片眼ずつ投与するよう承認・保険適用されており、適正使用の観点から、本品の余剰分の活用や分割投与は行えません。

5.2 受領・保管

- 本品を取り扱う方は、使い捨て手袋等の個人用防護具を装着し、作業してください。
- 輸送用ボックスは可能な限り保管用冷凍庫の近くで開封してください。
- 輸送用ボックスの状態（外観・封緘）を確認してください。
- （特約店が温度ロガー（2台）のアラートに異常がないことを確認し、停止した後）発泡スチロールの蓋を開け、ドライアイスが残っていることを確認した上で、ドライアイスの中から本品（段ボール箱）を取り出してください。
- 段ボール箱を開封し、中のアルミパウチ・ラベルの外観並びに製造番号・使用期限を手早く確認します。それらに問題がないことを確認した後、本品はアルミパウチのまま、速やかに -80°C に設定した保管用冷凍庫に格納します。なお、本品は容器に密封された状態で、遺伝子組換え生物等である旨を表示し、適切に管理された冷凍庫で保管される必要があります。
- 上記の作業時に破損や異常を認めた場合には、特約店やノバルティス ファーマ担当者の指示に従って対処してください。

重要事項

- 本品は主成分等を含む製剤バイアル1本（1バイアル表示量 0.5mL ）及び専用希釈液バイアル2本（1バイアル表示量 1.7mL ）が個包装されています。
- -65°C 以下で確実に保管するために、保管用冷凍庫は -80°C に設定してください。ただし、設定温度に対する振れ幅が $\pm 15^{\circ}\text{C}$ 以内の性能の冷凍庫を使用してください。

カルタヘナ法対応

- 本品は容器に密封された状態で、遺伝子組換え生物等である旨を表示し、治療施設内の適切に管理された冷凍庫で保管してください。
- 使用期限を超えた製品については、治療施設内で不活化処理を行った上で、医療廃棄物管理規程に従って廃棄してください。
- 本遺伝子組換え生物等の原液の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には、第一種使用規程に従い、行ってください。

5.3 用量

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本で構成されています。

製剤バイアル1mL中にボレチゲン ネバルボベク 5×10^{12} ベクターゲノム (vg) を含有します。0.5mL採取できるよう充填されており、投与に先立って原液を10倍に希釈する必要があります。希釈済みルクスターナ®注射液(網膜下投与液)の1回投与量0.3mL中には、ボレチゲン ネバルボベク 1.5×10^{11} vgが含まれます。

本品の個装箱(キット)とバイアル



5.4 網膜下投与液の調製

監修

独立行政法人国立病院機構 東京医療センター 薬剤部

太田 貴洋 先生

独立行政法人国立病院機構 埼玉病院 薬剤部

矢田部 恵 先生

1 必要な器材

希釈及び網膜下投与用シリンジの調製には以下の器材が必要です。

- 製剤バイアル (1バイアル表示量0.5mL) 1本
- 専用希釈液バイアル (1バイアル表示量1.7mL) 2本
- 滅菌済み3mLシリンジ 1本
- 滅菌済み20G×1/2インチ注射針、又は滅菌済み20G×1・1/2インチ注射針 1本
- 滅菌済み1mLシリンジ3本 (うち2本が網膜下投与用シリンジ) 図1参照
- 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
- 空の滅菌済み10mL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
- 網膜下投与用シリンジ用の滅菌済みラベル 2枚
- 滅菌済み無地ラベル 1枚
- 滅菌済みスキンマーカ― 2本

本品投与のための生体適合性試験による適合性が確認され、市販されているシリンジを表1に示します。図1はシリンジの模式図です。

表1. 本品使用のための適合性試験が実施された市販のシリンジ

製品説明	製造業者	カタログ番号
BD ルアーロック1 mL ディスポーザブルシリンジ 目盛り付き (最小目盛: 0.01mL)	日本ベクトン・ディッキンソン株式会社	309628

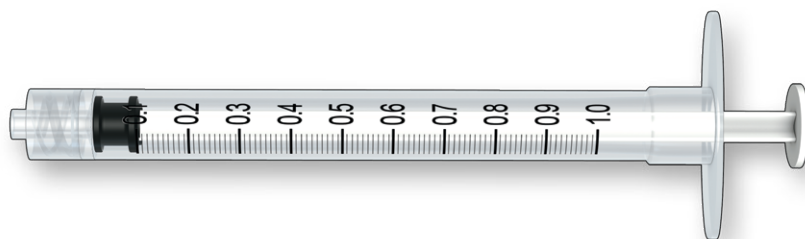


図1. 生体適合性シリンジ (図は日本ベクトン・ディッキンソン株式会社製のBDルアーロック1mLディスポーザブルシリンジ、カタログ番号309628)
画像の著作権は Spark Therapeuticsにあります。

2 希釈

本品の調製は、垂直層流型のクラスⅡのバイオセーフティーキャビネット (BSC) (安全キャビネット) 内で、以下の推奨手順に従って無菌的に実施してください。

なお、本品は解凍から4時間以内に投与を完了する必要があり、投与までの時間を遵守してください。

重要事項

本品を調製する際は、必ず垂直層流型のクラスⅡ BSC内で、無菌的に行ってください。

- 1 個包装されている本品（製剤バイアル及び専用希釈液バイアル）を室温で解凍してください。本品の破損の有無、及び使用期限内であることを確認してください。

重要事項

解凍した専用希釈液バイアルを約5回穏やかに反転させて内容物を混合し、粒子状物質、濁り及び変色の有無やその他の異常を確認してください。何らかの異常を認めた場合は、当該バイアルは使用せず、ノバルティス ファーマ担当者に報告してください。

- 2 滅菌済み3mLシリンジ1本、滅菌済み20G×1/2インチ注射針又は滅菌済み20G×1・1/2インチ注射針1本、及び空の滅菌済み10mLガラスバイアル1本を用意してください。
- 3 滅菌済み20G×1/2インチ注射針又は滅菌済み20G×1・1/2インチ注射針を取り付けた滅菌済み3mLシリンジを用いて、2本の専用希釈液バイアルそれぞれから1.4mL及び1.3mL（合計2.7mL）を空の滅菌済み10mLガラスバイアルに移してください。

- 4 滅菌済み27G×1/2インチ注射針を取り付けた滅菌済み1mLシリンジに、製剤バイアルより0.3mLを吸引してください(図2)。

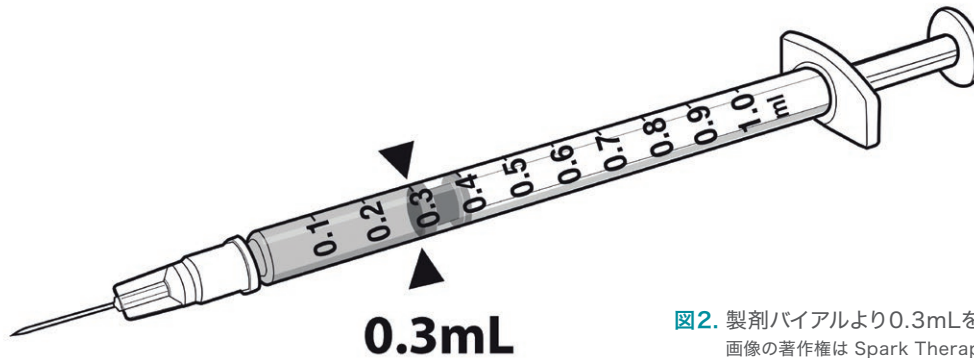


図2. 製剤バイアルより0.3mLを吸引したシリンジ
画像の著作権は Spark Therapeuticsにあります。

- 5 製剤バイアルより吸引した0.3mLを、ステップ3で作成した専用希釈液2.7mLが入った滅菌済み10mLガラスバイアルに移してください。

重要事項

ステップ5で作成した滅菌済み10mLガラスバイアルを約5回穏やかに反転させて内容物を混合してください。希釈後は、澄明〜わずかに乳発光を示す液です。

- 6 滅菌済みスキンマーカ―を使用して滅菌済み無地ラベルに「希釈済みルクスターナ」と表記し、そのラベルをステップ5で作成した滅菌済み10mLガラスバイアルに貼付してください。
- 7 「希釈済みルクスターナ」と表記された滅菌済みラベル付き(以下、「希釈済みルクスターナ」とラベルされた、とする)の滅菌済み10mLガラスバイアルだけBSC内に残し、それ以外のものはすべてBSCから取り除いてください。
- 8 希釈済みルクスターナ®注射液(網膜下投与液)の調製を行う前に、「希釈済みルクスターナ」とラベルされた滅菌済み10mLガラスバイアルをBSCの左側に置いてください。

カルタヘナ法対応

- 他の区画と明確に区別された作業室内で行い、作業室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留められる環境を準備の上、調製を行ってください。
- 使用した注射針及びシリンジは医療廃棄物管理規程に従って廃棄してください。

3 調製

「希釈済みルクスターナ」とラベルされた滅菌済み10mLガラスバイアルから、0.8mLずつ、2本の滅菌済み1mLシリンジに移す作業を、2名の調製担当者で実施してください。医師が使用するこれら2本のシリンジに対して、外表面も含めて無菌性を確実に保つためです。

主たる調製担当者（以下、調製主担当者）は、「希釈済みルクスターナ」とラベルされた滅菌済み10mLガラスバイアルから0.8mLずつ2本の滅菌済み1mLシリンジに吸引し、両方のシリンジを滅菌済みプラスチックバッグに入れてください。その際、調製主担当者は、滅菌済みの表面以外には触れず、両手をBSCの中に入れたままにしてください。

アシスタントとなる調製担当者（以下、アシスタント）は、包装内容物の無菌性を損なわないようにして必要器材を開封してください。

実際の調製については、以下の推奨手順に従って実施してください。

- 1 調製主担当者は滅菌済み手袋を新しいものに替えてください。滅菌済みユーティリティドレープ、滅菌済みプラスチックバッグ、滅菌済みスキンマーカ、及び網膜下投与用シリンジの滅菌済みラベル2枚をBSCの中に入れてください。
- 2 滅菌済みユーティリティドレープを、BSCの右側かつ調製主担当者の近くに置きます（BSCの左側にある希釈済みルクスターナ®注射液からは離して置いてください）。
- 3 アシスタントは、BSCの中に器材（滅菌済み1mLシリンジ2本、滅菌済み27G×1/2インチ注射針2本、及び滅菌済みシリンジキャップ2個）を入れ、開封してください。調製主担当者がこれらの器材をユーティリティドレープ上に移す際は、滅菌済みの表面部分のみに触れるようにしてください。

重要事項

常に無菌性を維持し、BSC内で調製の操作を行ってください。

4

次のステップに移る前に、アシスタントは滅菌済み手袋を新しいものに替え、調製主担当者の左側に位置してください。アシスタントは、[図3a](#)に示すように、続くステップ5において「希釈済みルクスターナ」とラベルされた滅菌済み10mLガラスバイアルを支え持ってください。

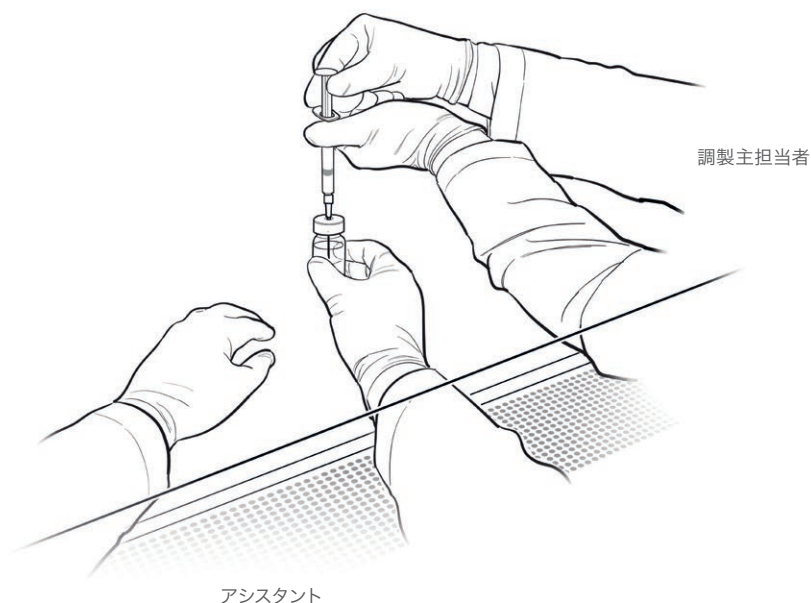


図3a. 滅菌済み10mLガラスバイアルから滅菌済み1mLシリンジに充填する際の調製主担当者とアシスタントの最初の位置関係 画像の著作権はSpark Therapeuticsにあります。

5

調製主担当者は、滅菌済み27G×1/2インチ注射針を用いて、滅菌済み10mLガラスバイアルから0.8mLを滅菌済み1mLシリンジに吸引してください。この間、アシスタントは滅菌済み10mLガラスバイアルを支え持ってください。注射針が穿刺された後に([図3a](#))、アシスタントは調製主担当者が滅菌済み10mLガラスバイアルに触れずに0.8mLを吸引できるよう、滅菌済み10mLガラスバイアルを反転させてください([図3b](#))。

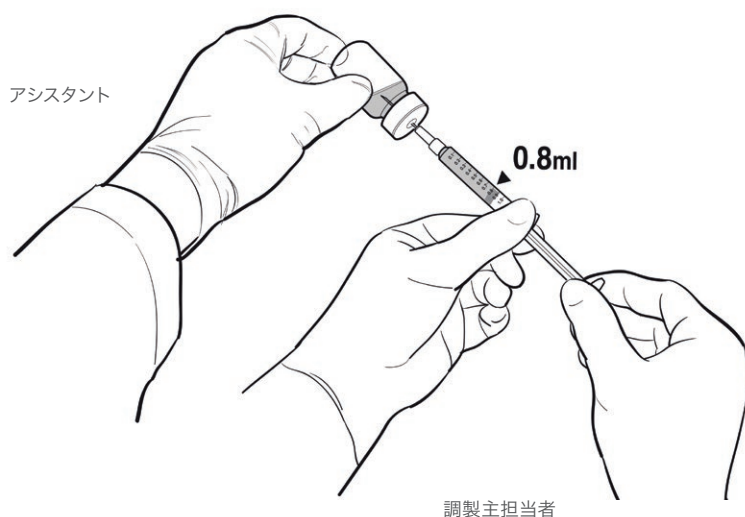


図3b. 滅菌済み10mLガラスバイアルから滅菌済み1mLシリンジに充填している間の調製主担当者とアシスタントの位置 画像の著作権はSpark Therapeuticsにあります。

- 6 調製主担当者は、注射針をはずし、滅菌済みシリンジキャップをその滅菌済み1mLシリンジに付けてください。さらに、この注射針を適切な容器に廃棄し、滅菌済みラベルを網膜下注射用シリンジに貼付します。ラベルは、シリンジの目盛が隠れることなくはっきりと見えるように貼付してください。
- 7 調製主担当者とアシスタントは、上述のステップ4～6を繰り返し、網膜下投与用に滅菌済み1mLシリンジを合計2本調製してください。
- 8 調製主担当者は、滅菌済みスキンマーカ―を用いて、1本目のシリンジの滅菌済みラベルに「投与用希釈済みルクスターナ」、2本目のシリンジの滅菌済みラベルに「予備用希釈済みルクスターナ」と記入してください。

重要事項

網膜下投与用に合計2本の滅菌済み1mLシリンジを調製し、うち1本は予備用とします。「予備用希釈済みルクスターナ」とラベルされた滅菌済み1mLシリンジを使用しなかった場合は、手術後に医療廃棄物管理規程に従い廃棄してください。

- 9 2本の網膜下投与用の滅菌済み1mLシリンジについて、両方とも、粒子状物質、濁り及び変色の有無やその他の異常を確認してください。

重要事項

2本の網膜下投与用の滅菌済み1mLシリンジに粒子状物質、濁り及び変色の有無やその他の異常がないかを確認してください。1本でも、網膜投与用の滅菌済み1mLシリンジ内に、そのような異常を認めた場合は、次項以降の操作を進めないでください。

- 10 2本の網膜下投与用の滅菌済み1mLシリンジ両方ともに粒子状物質、濁り及び変色の有無やその他の異常がないことが確認できた場合、調製主担当者は、2本の網膜下投与用の滅菌済み1mLシリンジを、滅菌済みプラスチックバッグの中に無菌的に入れ、バッグの口を密封してください。
- 11 室温で手術室へ運ぶために、2本の網膜下投与用の滅菌済み1mLシリンジを入れた滅菌済みプラスチックバッグを、本品が漏出しないような適切な二次容器（例：硬質プラスチック製クーラー・ボックス）に入れてください。

重要事項

本品が付着した可能性のあるすべての機器及び器材を、廃棄する場合は、医療廃棄物管理規程に従って処理してください。

5.5 運搬

- 薬剤部から手術室まで本品を運搬する方法・順路及び担当者をあらかじめ決定してください。

カルタヘナ法対応

- 本品の治療施設内での運搬には、必ず漏出防止措置が施された容器を用い、本品を取り扱う医療従事者は、使い捨て手袋等の個人用防護具を装着し、作業してください。
- 2本の網膜下投与用の滅菌済み1mLシリンジは、二重梱包の状態です。患者に投与する手術室に移送してください。なお、転倒等の事故がないように取扱いには十分注意してください。

5.6 網膜下投与に必要な器材

監修
独立行政法人国立病院機構
東京医療センター 眼科医長
秋山 邦彦 先生

本品の網膜下投与を実施する場合、投与当日の手術室に、PPVで使用する標準的な器材も準備しておくことが必要です。加えて、以下のリスト及び「5.7 手術手順」(p.34)で説明している器材も必要です。

- 網膜下投与カニューレ (内径41G、ポリアミド製マイクロチップ付き)
- エクステンションチューブ (長さ6インチ [15.2cm] 以下、内径1.4mm以下、ポリ塩化ビニル製)
- 網膜下投与用の滅菌済み1mLシリンジ 2本 (薬剤部にて調製、1本は予備用)

1 網膜下投与カニューレ

表2. 生体適合性網膜下投与カニューレ

製品説明	製造業者	カタログ番号
PolyTip® Cannula 25g/38g* 38g (0.12mm) × 5mmチップ付き 25g × 28mmカニューレ	MedOne Surgical, Inc. Sarasota, FL	3219

*内径41G

重要事項

本品投与時には、必ず予備用網膜下投与カニューレを用意してください。

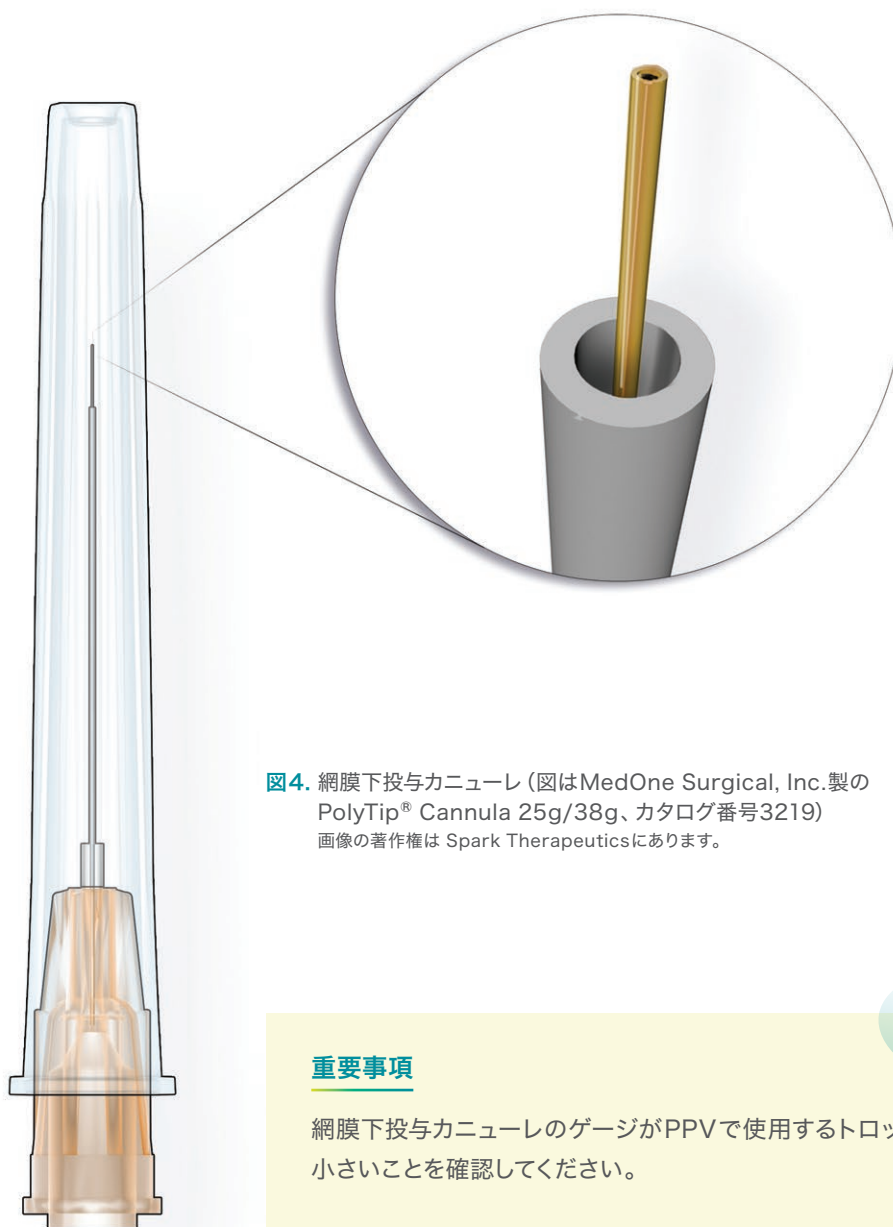


図4. 網膜下投与カニューレ (図はMedOne Surgical, Inc.製のPolyTip® Cannula 25g/38g、カタログ番号3219)
画像の著作権は Spark Therapeuticsにあります。

重要事項

網膜下投与カニューレのゲージがPPVで使用するトロッカーよりも小さいことを確認してください。

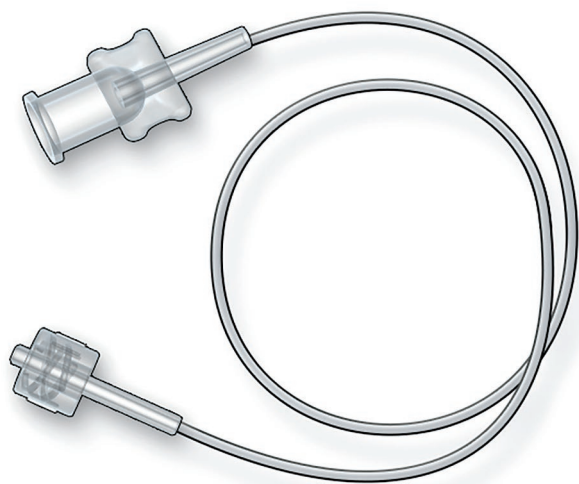
2 エクステンションチューブ

本品投与のための生体適合性試験による適合性が確認され、市販されているエクステンションチューブを表3に示します。図5はエクステンションチューブの模式図です。

表3. 生体適合性エクステンションチューブ

製品説明	製造業者	カタログ番号
Ocular irrigation tube 15.2cm (6"), ID 0.8mm, OD 1.6mm オス/メス ルアーロックコネクタ	Eagle Labs Rancho Cucamonga, CA	169-30L-6
High pressure extension tube 15.2cm (6"), ID 1.4mm, OD 2.29mm, オス/メス ルアーロックコネクタ付きPVCチューブ	MedOne Surgical, Inc. Sarasota, FL	3243

ID：内径、OD：外径



重要事項

推奨されているエクステンションチューブのいずれかを使用してください。過剰なプライミングを避けるため、6インチ(15.2cm)を超える長さや、1.4mmを超える内径のチューブは使用しないでください。

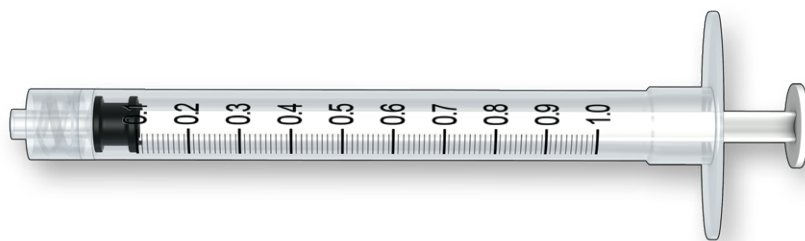
図5. エクステンションチューブ (図はEagle Labs製のOcular irrigation tube、カタログ番号169-30L-6) 画像の著作権は Spark Therapeuticsにあります。

3 網膜下投与用の滅菌済み1mLシリンジ

重要事項

- 薬剤部では「5.4 網膜下投与液の調製」の手順で用意した網膜下投与用の滅菌済み1mLシリンジを2本用意してください。
- 「投与用希釈済みルクスターナ」とラベルされた滅菌済み1mLシリンジが、医師が網膜下投与に用いる希釈済みルクスターナ®注射液（網膜投与液）です。もう1本の「予備用希釈済みルクスターナ」とラベルされた滅菌済み1mLシリンジは、医師が網膜下投与を行う際の予備用希釈済みルクスターナ®注射液（網膜投与液）です。
- 網膜下投与用の滅菌済み1mLシリンジ各々には、0.8mLの希釈済みルクスターナ®注射液（網膜投与液）が充填されています。
- 投与時まで、網膜下投与用の滅菌済み1mLシリンジは室温で保管してください。
- 凍結された本品〔製剤バイアル1本及び専用希釈液バイアル2本〕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してください。

図6. 生体適合性シリンジ（図は日本ベクトン・ディッキンソン株式会社製のBDルアーロック1mLディスプレイシリンジ、カタログ番号309628）画像の著作権は Spark Therapeuticsにあります。



カルタヘナ法対応

投与後、すべての器材（「予備用希釈済みルクスターナ」とラベルされた滅菌済み1mLシリンジ含む）を、各医療機関の医療廃棄物管理規程に従って、適切に廃棄してください。

5.7 手術手順

1 手術前処置

① 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

本品の網膜下投与では、標準的な術前及び術後処置に加え、プレドニゾロン（又は同等用量の副腎皮質ステロイド）投与が必要です。

プレドニゾロン投与を開始する前に、患者が感染症に罹患していないか確認してください。感染症の罹患を認めた場合、回復するまでプレドニゾロン投与を延期してください。

本品を1眼目に投与する3日前から、表4に示すスケジュールに従って術前及び術後にプレドニゾロンを投与してください。2眼目に対しても、同様のスケジュールによるプレドニゾロン投与を実施してください（1眼目のプレドニゾロンの術後投与スケジュールが終了していない場合、2眼目のプレドニゾロンの術前投与を優先してください）。患者は1眼目と2眼目との本品投与間隔に依存して、合計で21～30日間プレドニゾロンの投与を受けることになります。

表4. プレドニゾロンの投与方法

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

② 手術準備

手術のスケジュール管理や準備、投与前の処置、本品の手術室への運搬では、関係する担当者全員の、適時効率的かつ簡潔なコミュニケーションが重要です。

手術日時が決定した後、執刀医、助手、手術室スタッフ及び薬剤部スタッフに手術日時を連絡し、スケジュールに従って対応できるよう調整してください。

手術に備え、薬剤部に本品の在庫を確認し、薬剤部から手術室まで運搬する方法・順路及び担当者をあらかじめ決定してください。

眼科手術に必要な術前検査を患者に実施してください。

重要事項

麻酔科医による手術実施の許可が出た後、手術室スタッフは薬剤部に連絡し、本品の調製を指示してください。本品の調製及び手術室への運搬が完了するまでは麻酔を導入しないでください。

重要事項

2本の網膜下投与用の1mLシリンジ（実際に網膜下投与に使用するシリンジ及び予備用シリンジ）を薬剤部から手術室へ運搬してください（「5.5 運搬」の手順を再度ご確認ください）。

重要事項

2本の網膜下投与用の1mLシリンジ（実際に網膜下投与に使用するシリンジ及び予備用シリンジ）が手術室に届いた後、術眼を散瞳し、適切な麻酔処置をしてください。

2 手術の概要

① 投与方法

本品は、各眼に対するPPV後、網膜下に投与します。網膜下投与後、患者には眼内炎や網膜剥離を疑う症状を自覚した場合に速やかに医師へ報告するよう指導し、適切に処置してください。

本品の投与は、適切な無菌条件下で実施します。薬剤部から手術室に2本の網膜下投与用の滅菌済み1mLシリンジが届いた後、術眼を散瞳し、適切な麻酔処置を行い、結膜、角膜及び眼瞼に広域局所抗菌薬を投与してください。

本品の投与前後に眼圧を確認し、適切に管理してください。

② 廃棄及びその他取扱いに関する特別な注意事項

医療従事者は、本品の調製、投与及び取扱いにおいて、偶発的曝露を避け、一般的なバイオハザード取扱注意事項に従ってください。

カルタヘナ法対応

- 本品の調製及び投与時は、個人用防護具を装着してください。
- 肌や目、粘膜との接触を含め、本品への偶発的曝露を避けてください。傷口がある場合は、本品を取り扱う前に適切に保護してください。
- 漏出した本品は、1%次亜塩素酸ナトリウム等の殺ウイルス剤で処理し、吸着剤で除去してください。
- 本品が付着した可能性のある再利用しない機器及び器材（バイアル、シリンジ、注射針、ガーゼ、手袋、マスク、包帯等）を医療廃棄物管理規程に従い、廃棄してください。再利用する機器及び器材は、オートクレーブ、次亜塩素酸ナトリウム等による不活化処理を行い、十分に洗浄してください。

③ 偶発的曝露

カルタヘナ法対応

- 偶発的曝露（目や粘膜への飛沫の付着等）が発生した場合は、浄水で5分以上洗浄してください。
- 傷口への薬剤の接触や針刺しが生じた場合は、患部を石鹸と水、及び/又は消毒液で十分に洗浄してください。
- 未使用の本品を廃棄する場合、希釈済みの場合は、医療廃棄物管理規程に従ってください。

④ 手術チーム

本品の網膜下投与では、執刀医と助手のコミュニケーションが重要です(図7)。両者の間で投与の開始及び終了のタイミング等の合図を事前に決めてください。

執刀医は、以下を含む投与手技について主要な責任を担います。

- 器材の確認・点検
- 注射器具の組み立て及び準備
- PPV
- 網膜下投与部位の準備
- 網膜下投与における網膜へのカニューレの挿入
- 術後処置

網膜下投与手技において、執刀医は網膜下投与カニューレを適切な位置に維持してください。助手は網膜下投与用の滅菌済み1mLシリンジを操作し、希釈済みルクスターナ®注注射液(網膜下投与液)の注入速度を調節してください。



図7. 執刀医及び助手の患者に対する立ち位置(手術用顕微鏡は省略)
画像の著作権はSpark Therapeuticsにあります。

⑤ 硝子体手術 (PPV)

本品の網膜下投与に先立ち、PPVを実施する必要があります。PPVは標準的な外科的及び医学的手順に従って実施しますが、本冊子では詳細な説明を省略します。

3 手術に必要な器材の確認

- 1 手術室で器材を使用する前に、執刀医は網膜下投与カニューレとエクステンションチューブのパッケージを点検し、無菌性が保たれていること、内容物が破損していないことを確認してください。カニューレの先端部が変形している場合はこの製品を使用せず、新たにカニューレを用意してください。
- 2 投与前に、執刀医は2本の網膜下投与用の滅菌済み1mLシリンジ（実際に網膜下投与に使用するシリンジ及び予備用シリンジ）の内容物を点検します。粒子状物質、濁り及び変色やその他の異常を認める場合は使用しないでください。

注意事項

破損や汚染等を認めた網膜下投与カニューレは絶対に使用しないでください。予備用網膜下投与カニューレを点検し、破損や汚染等がないことを確認した上で使用してください。

4 注射器具の組み立て及び準備

無菌環境にて、実際に網膜下投与に使用するシリンジ（「投与用希釈済みルクスターナ」とラベルされた滅菌済み1mLシリンジ）、エクステンションチューブ及び網膜下投与カニューレを接続してください（図8）。次に、エクステンションチューブ及び網膜下投与カニューレ内にゆっくりと希釈済みルクスターナ®注注射液（網膜下投与液）を注入し、気泡を取り除いてください。

実際の準備・組み立てについては、以下の手順に従って実施してください。

① 無菌下における器具の準備

1. 無菌環境にて、網膜下投与カニューレをパッケージから取り出し、カニューレの先端部がシースに覆われた状態で、滅菌済みユートリティドレープの上に置いてください。
2. エクステンションチューブをパッケージから取り出し、滅菌済みユートリティドレープの上に置いてください。
3. 2本の網膜下投与用の滅菌済み1mLシリンジを滅菌済みプラスチックバッグから取り出し、滅菌済みユートリティドレープの上に置いてください。

② 器具の組み立て

1. エクステンションチューブのルアーロックコネクタのオス側を網膜下投与カニューレに取り付けてください。カニューレの先端部はシースに覆われたままにしておいてください（図8）。
2. 実際に網膜下投与に使用するシリンジを、エクステンションチューブのルアーロックコネクタのメス側に取り付けます。

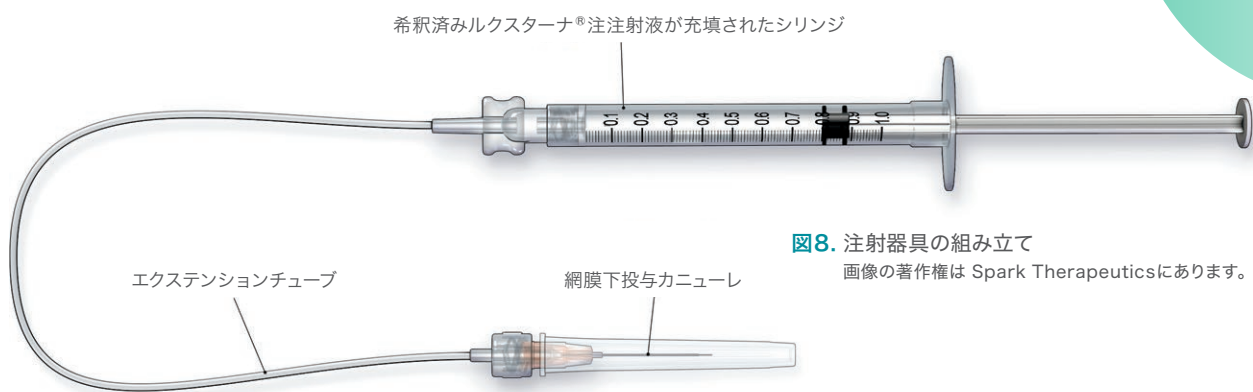


図8. 注射器具の組み立て
画像の著作権は Spark Therapeuticsにあります。

③ 滅菌済みドレープ上における網膜下投与カニューレの充填

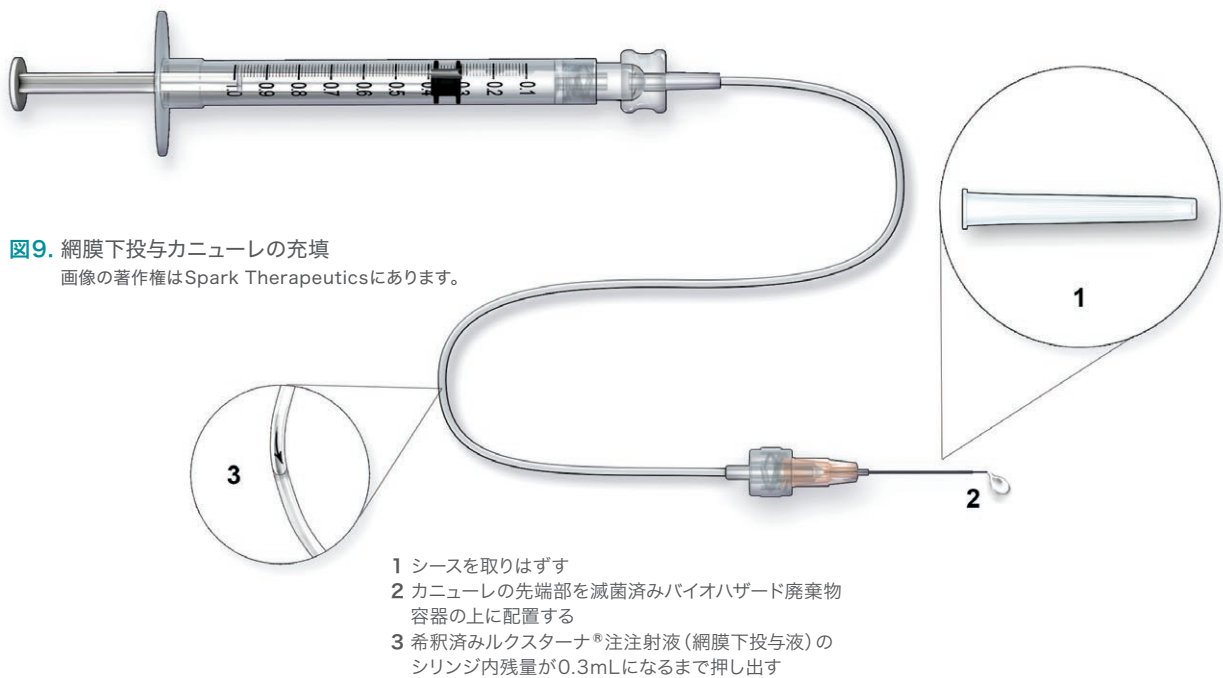
1. 網膜下投与カニューレの先端部からシースを取りはずしてください。カニューレ先端部の変形や破損を避けるため、取扱いには十分注意してください。
2. カニューレの先端部を、滅菌済みバイオハザード廃棄物容器の上に配置してください。
3. ルアーロックコネクタを上に向けて実際に網膜下投与に使用するシリンジを垂直に保持し、エクステンションチューブ及び網膜下投与カニューレにゆっくりと希釈済みルクスターナ®注注射液（網膜下投与液）を注入し、気泡を除去します。エクステンションチューブと網膜下投与カニューレ内の空気が完全に除去され、希釈済みルクスターナ®注注射液（網膜下投与液）のシリンジ内残量が0.3mLになるまで押し続けてください（図9）。
4. プランジャーの先端をシリンジの0.3mLの目盛にあわせ、注入可能な希釈済みルクスターナ®注注射液（網膜下投与液）の量を確認してください。
5. 希釈済みルクスターナ®注注射液（網膜下投与液）0.3mLが充填された網膜下投与カニューレは、使用するまで無菌状態で保管してください。

重要事項

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してください。

カルタヘナ法対応

本品が付着した可能性のある機器及び器材の廃棄は、医療機関の医療廃棄物管理規程に従って行ってください。



5 硝子体手術 (PPV)

重要事項

網膜下投与カニューレ先端部の破損、及び網膜下投与手技中の眼圧上昇を避けるために、バルブ付きトロッカーは使用しないでください。バルブ付きトロッカーを使用する場合は、網膜下投与カニューレを挿入する前に、バルブキャップを取りはずしてください。

1. 標準的な3ポートPPVを実施してください。
2. トロッカーの配置は、標準的な黄斑下手術と同様です。

重要事項

硝子体、特に上方象限のトロッカー刺入部周囲を、可能な限り完全に除去してください。強膜圧迫法による硝子体基底部の郭清は必須ではありません。

3. 後部硝子体剥離を誘発し、後部硝子体皮質を除去してください。

6 網膜下投与部位の準備

① 投与部位の視診と準備

1. 黄斑部と投与予定部位を視診してください。
2. 黄斑部又は網膜下投与予定部位に残存硝子体皮質がある場合は、Tano Diamond Dusted Membrane Scraper (DDMS™; Synergetics USA、O'Fallon MO) などの器具を用いて完全に除去してください。
3. 網膜上膜 (ERM) を視認した場合、網膜下投与を実施する前に標準的な手技に従ってERMを除去してください。

重要事項

本品の臨床試験では、硝子体の可視化やERMの除去を補助するための染料やトリウムシノロンは使用していません。

② 投与部位の選択

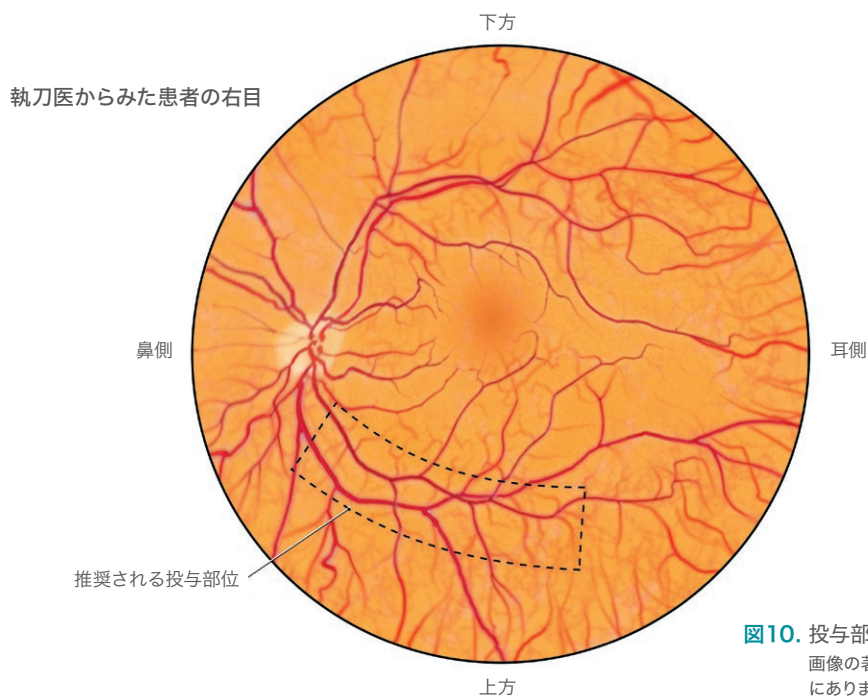


図10. 投与部位
画像の著作権はSpark Therapeutics
にあります。

重要事項

投与部位は、上方血管アーケードに沿ったエリアで、中心窩から2mm以上離れた部位を選択してください。

1. 患者の網膜の病態や構造、及びアクセスの容易性を考慮して、網膜下投与部位を決定してください。
2. 以下のような病理学的又は解剖学的所見を呈する領域は投与部位としないください。
 - ・ Intraretinal pigment migration (網膜色素上皮細胞の網膜内遊走)
 - ・ 密集した網膜萎縮
3. 網膜動脈や細動脈への損傷リスクの低減、及び出血性合併症の予防のため、網膜血管には直接触れないようにしてください。

7 網膜下投与手順

1. 希釈済みルクスターナ®注射液（網膜下投与液）の1回投与用量0.3mL分の眼内容積増大に備えて、眼圧を10mmHgまで下げてください。
2. 助手は滅菌済みユーティリティドレープ上から注射器具を手に取り、シリンジを自身で保持し、網膜下投与カニューレを執刀医に渡してください。
3. 網膜下投与カニューレ及びシリンジがそれぞれ適切にエクステンションチューブに接続されていることを確認してください。
4. 実際に網膜下投与に使用するシリンジ内のプランジャーの先端が0.3mLの目盛にあることを確認してください。
5. 執刀医はPPV用トロッカーから網膜下投与カニューレの先端部を眼内に挿入してください（図11）。
6. 直視下で、網膜下投与カニューレの先端部を網膜表面に接触させてください（図12）。

重要事項

執刀医と助手の効果的かつ継続的なコミュニケーションが、投与を成功させる上で重要です。

挿入時にカニューレの先端部が曲がらないよう注意してください。

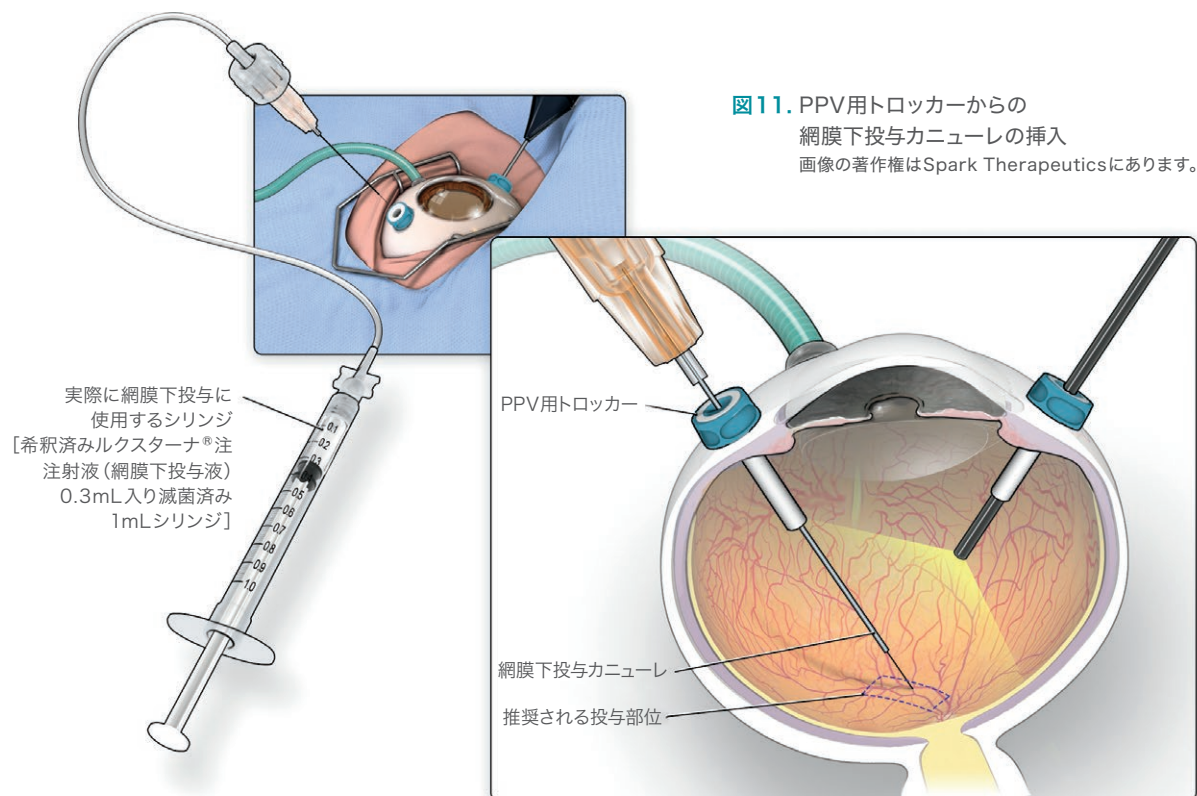
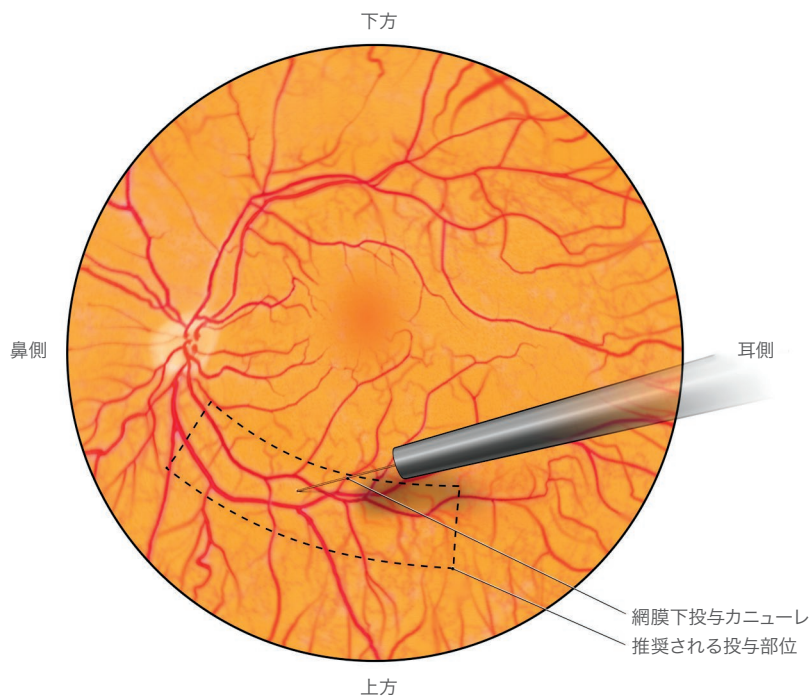


図11. PPV用トロッカーからの網膜下投与カニューレの挿入
画像の著作権はSpark Therapeuticsにあります。



重要事項

助手は、執刀医から口頭で指示を受けた後、注入を開始してください。

図12. 網膜下投与カニューレの投与部位へのアプローチ
画像の著作権はSpark Therapeuticsにあります。

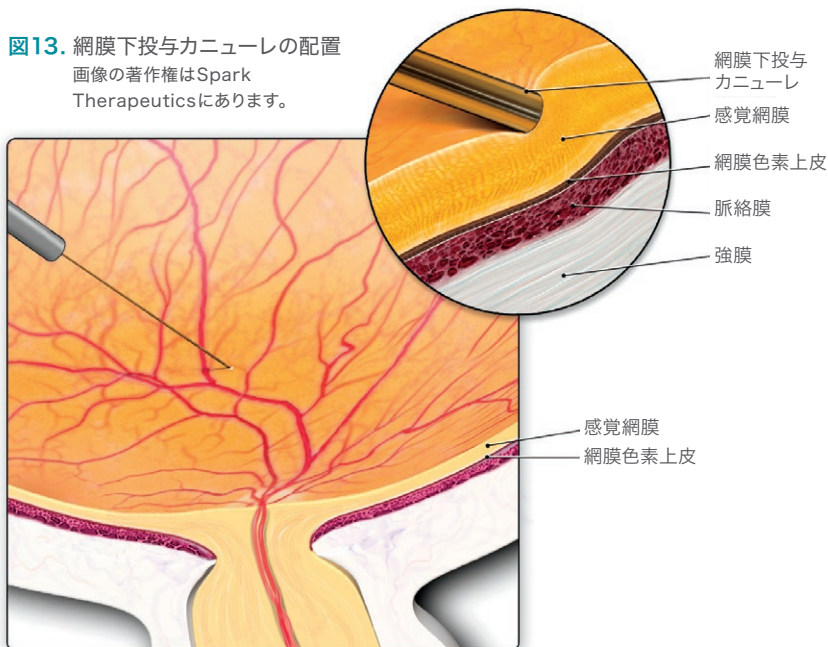
7. 網膜色素上皮まで穿孔しないように注意しながら、網膜下投与カニューレの先端を感覚網膜が少し凹む程度に慎重に押し当ててください(図13)。
8. 執刀医は網膜下にプレブを観察するまで、助手に希釈済みルクスターナ®注射液(網膜下投与液)をゆっくり少量ずつ注入するよう指示してください(図14)。

重要事項

希釈済みルクスターナ®注射液(網膜下投与液)注入中のプランジャーに抵抗を感じた場合、助手は必ず執刀医に報告してください。

注射器具内の閉塞や、カニューレ先端部の誤留置により抵抗が生じている可能性があります。

図13. 網膜下投与カニューレの配置
画像の著作権はSpark Therapeuticsにあります。



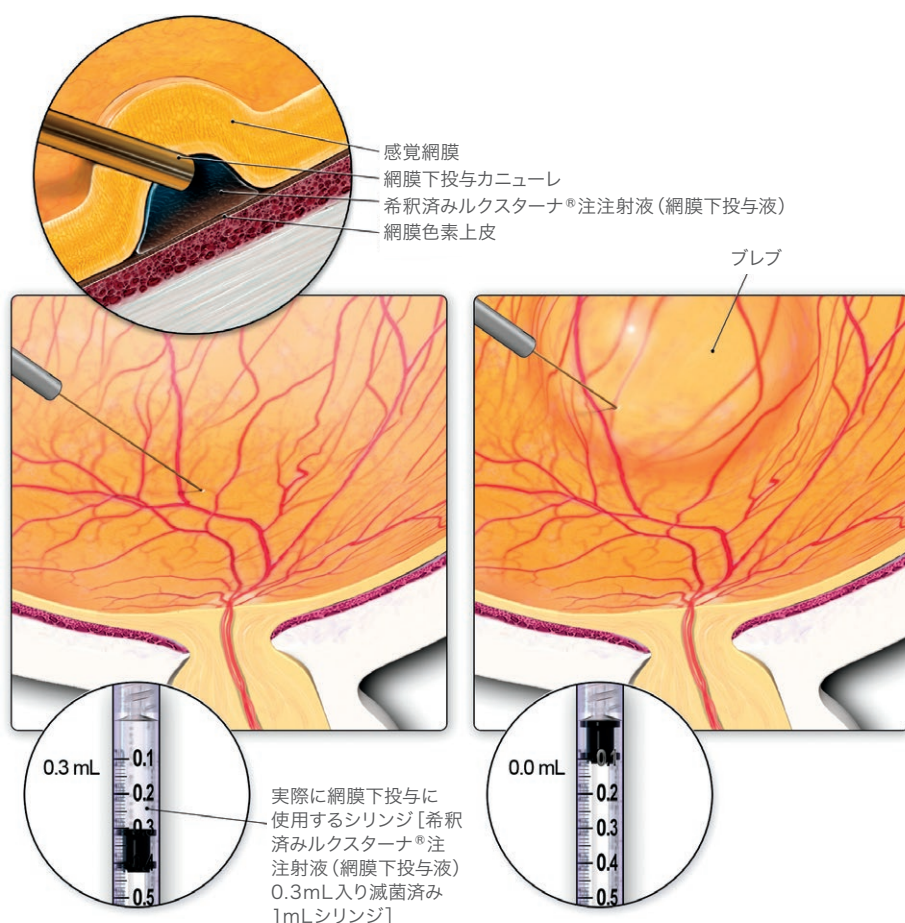


図14. 網膜下投与とブレブ形成
画像の著作権はSpark
Therapeuticsにあります。

9. ブレブが形成されない場合、以下の対応を試みてください。

- 注入を停止し、網膜下投与カニューレに詰まりがないことを確認してください。
- カニューレの開通性を確認した後、カニューレの先端部を推奨される投与エリア内の異なる部位に向けてください。
- 新規の投与部位において、残りの希釈済みルクスターナ®注射液 (網膜下投与液) の網膜下投与を試みてください。

重要事項

1本目の網膜下投与用の1mLシリンジ [医師が網膜下投与に用いる希釈済みルクスターナ®注射液 (網膜下投与液)] でブレブ形成に失敗した場合は、希釈済みルクスターナ®注射液 (網膜下投与液) を確実に網膜下に投与するために、2本目の網膜投与用の1mLシリンジ [予備用ルクスターナ®注射液 (網膜下投与液)] を使用できます。

* 上記の状況における予備用シリンジの使用は、電子添文の【用法及び用量又は使用方法】に規定されている「再投与」にはあたりません。

10. プレブが形成され始めたら、希釈済みルクスターナ®注射液（網膜下投与液）0.3mL全量をゆっくりと注入し続けてください。希釈済みルクスターナ®注射液（網膜下投与液）が確実に網膜下投与カニューレから排出されるように、助手は注入が完了した後も、約5秒間プランジャーを押したままにしてください。

重要事項

プレブの形状及びプレブ形成に要する時間は患者により異なります。

11. 投与が完了したら、網膜下投与カニューレを抜いてください。

カルタヘナ法対応

- 投与後、すべての器材（「予備用希釈済みルクスターナ」とラベルされた1mLシリンジ含む）を医療廃棄物管理規程に従って廃棄してください。
- 本品が付着した可能性のある再利用しない機器及び器材は医療廃棄物管理規程に従い、廃棄してください。再利用する機器及び器材は、オートクレーブ、次亜塩素酸ナトリウム等による不活化処理を行い、十分に洗浄してください。

5.8 投与後手順

1. 眼圧を30mmHgまで上げます。
2. 間接検眼鏡及び強膜圧迫により包括的な網膜検査を実施します。異常が認められた場合は、標準的な医療処置を実施してください。
3. 網膜下投与部位（網膜切開部）から逆流した希釈済みルクスターナ®注射液（網膜下投与液）を除去し、タンポナーデを行うために、硝子体腔の液空気置換を実施します。網膜下投与部位付近では排液を行わないよう注意してください。

重要事項

網膜下腔から希釈済みルクスターナ®注射液（網膜下投与液）が排出されないように、網膜下投与部位の近傍で液空気置換を行わないでください。

4. すべての器材とPPV用トロッカーを撤去します。
5. 術後は直ちに仰臥位をとらせてください。術後24時間はできるだけ仰臥位で安静にするよう患者に指導してください。

カルタヘナ法対応

- 投与後、投与部位から排出される本遺伝子組換え生物等の環境への拡散が最小限となるよう、患者に適切な指導を行ってください（患者冊子参照）。
- 投与を受けた患者が当該医療施設以外の外部医療施設で治療を受ける場合には、外部医療施設に対し第一種使用規程等の承認を受けた遺伝子組換え生物等が投与された患者であることが情報提供されるよう、患者カードを用いて患者に適切な指導を行ってください（患者冊子参照）。

別添

1. ルクスターナ®注を使用する上で必要な医療機関及び医師の要件 (「ルクスターナ注 適正使用指針 2023年7月11日」より抜粋)

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

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

Table. 2 治療の責任医師・手術担当医に関する要件

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

2. 本品の保管、調整、運搬、投与、廃棄に係る適切な設備を有し、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律に基づく第一種使用規程（AAV2-hRPE65v2、承認番号：22-36V-0013）に従った使用が可能であること。
3. 本品の調製が適切に行えるよう、設備、手順書が整備されているとともに、製造販売業者が実施する本品の調製に関する講習を修了した十分な無菌調製実績を有する薬剤師が2名以上配置されていること。
4. 本品の安全性及び有効性に関する情報を収集するため、本品に課せられている製造販売後調査を遵守できる体制が整っており、かつ適切に実施することが可能であること。
5. 小児を含めた術前および術後の全身麻酔および全身管理の体制が整っていること。

6. IRDの診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が、不具合・有害事象のモニタリングを含め主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、その体制について、患者とその家族又は介護者へ十分に周知されていること。
7. 重篤な不具合・有害事象が発生した際に、24時間診療体制の下、発現した有害事象に応じて入院管理及び必要な検査の結果が速やかに得られ、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。
8. 再生医療等製品に関する情報管理に従事する担当者が配置され、製造販売業者からの情報窓口、有効性・安全性等に関する情報の管理及び医師等に対する情報提供、不具合・有害事象が発生した場合の報告に係る業務等が速やかに行われる体制が整っていること。
9. 日本人類遺伝学会及び日本遺伝カウンセリング学会が共同で認定する認定遺伝カウンセラー資格保有者、又は臨床遺伝専門医によるカウンセリングの提供体制があること。
10. FST等を用いた適切な治療効果判定を実施できること。

細則事項

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

1. 下記①、②の体制構築を評価基準として施設の認定および検証を行う
 2. 適正使用のモニタリングと指針の要時改訂を行う
- ① 本品の保管、調製、運搬、投与、効果判定に関して医療機関に求める体制
1. 本品を-65℃以下で確実に保管するための、-80℃に温度設定可能な保管用冷凍庫（設定温度の振れ幅が±15℃以内の性能）を保有すること
 2. 本品の調製時に必要な垂直層流型のクラスⅡバイオセーフティーキャビネットを保有すること
 3. 本品の網膜下投与に必要な器材を保有すること
 - 生体適合性試験による適合性が確認されている以下の器材
 - 網膜下投与カニューレ (MedOne Surgical, Inc.製のPolyTip® Cannula 25g/38g [25g x 28mm cannula with 38g (0.12mm) x 5mm tip] : カタログ番号3219)
 - エクステンションチューブ (Eagle Labs社製のOcular irrigation tube 15.2cm (6")、内径0.8mm、外径1.6mm、オス/メス ルアーロックコネクタ : カタログ番号169-30L-6、またはMedOne Surgical, Inc.製のHigh pressure extension tube 15.2cm (6")、内径1.4mm、外径2.29mm、オス/メス ルアーロックコネクタ付きPVCチューブ : カタログ番号3243)
 - 滅菌済み1mLシリンジ (日本ベクトン・ディッキンソン株式会社製のBDルアーロック1mLディスプレイバルブシリンジ : カタログ番号309628)
 - 標準的な硝子体手術に必要な器材
 - 本品の調製・運搬に必要な器材
 4. 効果判定に有用なFSTを保有すること（推奨）

② 本品を使用する医療機関に求められる製造販売後調査に関する体制

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

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

製造販売後調査の概要

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

2. カルタヘナ法対応について

本品は、カルタヘナ法^{注)}に基づき承認された第一種使用規程が定められた製品です。
注) 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律 (平成15年法律第97号)

カルタヘナ法は、国際的に協力して生物の多様性の確保を図るため、遺伝子組換え生物等の使用等の規制に関する措置を講ずることにより、生物多様性条約カルタヘナ議定書の的確かつ円滑な実施を確保するための法律です。

カルタヘナ法では、遺伝子組換え生物等の使用形態を二種類に分け、それぞれの使用形態に応じた措置を実施しており、環境中への遺伝子組換え生物等の拡散防止措置^{*}を執ら^{*}ずに行う「第一種使用等」と環境中への遺伝子組換え生物等の拡散防止措置^{*}を執^{*}って行う「第二種使用等」があります。本品は、「第一種使用等」の承認を得ている製品になります。

そのため、定められた使用規程を遵守しない場合にはカルタヘナ法違反になりますので、ご注意ください。

^{*}施設、設備その他の物理的な構造物の中で行われる操作であって、外部の環境との接触及び外部の環境に対する影響を効果的に制限する特定の措置のこと。

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

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

投与後の患者からの排出等の管理

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

患者検体の取扱い

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

感染性廃棄物等の処理

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

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

遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律
第十一条（第一種使用等に関する事故時の措置）

事故の発生により当該遺伝子組換え生物等について承認された第一種使用規程に従うことができない場合において、生物多様性影響が生ずるおそれのあるときは、下記の対応が必要です。

- ① 直ちに、生物多様性影響を防止するための応急の措置を執る。
- ② 速やかに事故の状況及び執った措置の概要を主務大臣（本品の場合は、環境大臣及び厚生労働大臣）に報告[※]する。

※ 主務大臣への第一報は、第一種使用規程の承認取得者であるノバルティス ファーマ株式会社が行うことが求められているため、事故が生じた際は以下の項目を明確にし、速やかにノバルティス ファーマ担当者にご連絡ください。

- 事故等の日時・場所
- 事故の概要、応急措置の内容

3. 各臨床試験における登録基準及び除外基準

社内資料：海外第Ⅲ相試験（301試験）（2023年6月26日承認、CTD2.7.6-4.1.1）
社内資料：国内第Ⅲ相試験（A11301試験）（2023年6月26日承認、CTD2.7.6-4.2.1）

以下に、第Ⅲ相試験（301試験、A11301試験）の選択・除外基準一覧を示します。

301試験	A11301試験
選択基準	
文書により同意が得られた患者、又は、両親若しくは代諾者の同意と、該当する場合は患者本人から同意が得られた患者。	本試験に関わるすべての評価及び検査の開始前に、文書により同意が得られた患者（又は、両親若しくは代諾者の同意と、該当する場合には患者本人から同意が得られた患者）。
CLIA 認定検査機関による分子遺伝学的診断により、両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異による LCA と診断された患者。	両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異による IRD を有する日本人患者。 <i>RPE65</i> 遺伝子変異の分子学的診断は、国内の治験依頼者が指定した検査機関で確認しなければならない。
3歳以上の患者。	4歳以上の患者。
最高矯正視力（両眼）が20/60未満、又はⅢ4e イソプター（又は相当するもの）で測定した視野（両眼）がいずれかの経線において20度未満の患者。	視力（両眼）が20/60未満、又はⅢ4e イソプター（又は相当するもの）で測定した視野（両眼）がいずれかの経線において20度未満の患者。
光干渉断層撮影法（OCT）又は眼底検査等の非侵襲的方法により、以下のいずれかで定義される十分な生存網膜細胞が確認された患者： ☐ 後極部の網膜厚がOCTで100μm超 ☐ 後極部において萎縮又は色素変性のない網膜が3乳頭面積以上残存する ☐ Ⅲ4e イソプター（又は相当するもの）による測定で、固視点の30度以内の視野が残存している	OCT又は眼底検査等の非侵襲的方法により、以下のいずれかで定義される十分な生存網膜細胞が確認された患者： ☐ 後極部の網膜厚がOCTで100μm超 ☐ 後極部において萎縮又は色素変性のない網膜が3乳頭面積以上残存する ☐ Ⅲ4e イソプター（又は相当するもの）による測定で、固視点の30度以内の視野が残存している
MLMTを評価可能な患者（評価可能な定義は以下のとおり）： ☐ スクリーニング時にMLMTを実施し、400Lux以下の照度で、Accuracy scoreが1以下であった患者 ☐ スクリーニング時の1LuxのMLMTに1度もPassできなかった患者	—
除外基準	
両眼の網膜下へのベクター投与を含め、本試験の要件を満たすことができない又はその意思がない患者。	—
過去に遺伝子治療ベクターを投与する試験に参加したことがある患者。	過去に遺伝子治療ベクターを投与する試験に参加したことがある患者。
6ヵ月以内に、何らかの被験薬を用いた臨床試験に参加した患者。	スクリーニング来院前6ヵ月以内に、何らかの被験薬を用いた臨床試験に参加した患者。
周術期に使用予定の薬剤に対して、過敏症の既往を有する患者。	添加剤を含む治験製品又は周術期に使用予定の薬剤に対して、過敏症の既往を有する患者。
—	FST検査を確実に実施できない患者。

301試験	A11301試験
18ヵ月以内に、RPE65酵素の生化学的活性と相互作用を示す可能性のあるレチノイド化合物又は前駆体を使用した患者。	スクリーニング来院前6ヵ月以内に、RPE65酵素の生化学的活性と相互作用を示す可能性のあるレチノイド化合物又は前駆体 [高用量ビタミンA剤 (1日あたり7500レチノール換算量又は3300IUを超える) やisotretinoin等] を使用した患者。
6ヵ月以内に内眼手術歴のある患者。	スクリーニング来院前6ヵ月以内に、内眼手術歴のある患者。
—	治験責任医師又は治験分担医師が、網膜損傷を引き起こす可能性があると判断する薬剤 (シルデナフィル又は類縁化合物、ヒドロキシクロロキン、クロロキン、チオリダジン、その他網膜毒性を有する化合物) を使用したことがある患者。
—	スクリーニング来院前1ヵ月以内に、アダプチノール® (ヘレニエン) を使用した患者。
計画された外科手術を妨げる、若しくは試験の評価に影響を及ぼすような眼の既往歴又は全身疾患の合併を有する患者： 全身疾患の合併症には、疾患そのもの又は疾患の治療が眼の機能に影響を及ぼすものを含む。たとえば、治療が中枢神経系機能に影響を及ぼす可能性のある悪性腫瘍 (眼窩の放射線療法、中枢神経系/視神経障害を伴う白血病等) が該当する。糖尿病又は鎌状赤血球症を有する患者は、進行性網膜症の症状 (黄斑浮腫又は増殖性変化等) がみられる場合は除外した。日和見感染症 (CMV性網膜炎等) に罹患しやすいため、先天性又は後天性免疫不全症の患者も除外した。	計画された外科手術を妨げる、又は試験の評価に影響を及ぼすような眼の既往歴又は全身疾患の合併を有する患者： 全身疾患の合併症には、疾患そのもの又は疾患の治療が眼の機能に影響を及ぼすものを含む。たとえば、治療が中枢神経系機能に影響を及ぼす可能性のある悪性腫瘍 (眼窩の放射線療法、中枢神経系/視神経障害を伴う白血病等) が該当する。糖尿病又は鎌状赤血球症を有する患者は、進行性網膜症の症状 (黄斑浮腫又は増殖性変化等) がみられる場合は除外した。日和見感染症 (CMV性網膜炎等) に罹患しやすいため、先天性又は後天性免疫不全症 (HIV陽性患者を含む) の患者も除外した。
—	いずれかの眼に活動性感染症又は炎症が認められる、又は眼内炎症 (ぶどう膜炎等) 若しくは単純ヘルペス眼感染の既往歴を有する患者。
妊娠中の患者、又は治験製品投与後4ヵ月間、有効な避妊法を使用する意思のない患者。	妊娠可能な女性で、かつ治験製品投与後4ヵ月間、有効な避妊法を使用する意思のない患者。
試験期間中に追跡調査を完了することのできない症状を有する、又は治験担当医師により、本試験への登録が不適当と判断された患者。	試験期間中に追跡調査を完了することのできない症状を有する、又は治験担当医師により、本試験への登録が不適当と判断された患者。
身体的又は注意力の問題等、視覚障害以外の理由でMLMT (有効性の主要評価項目) を実施できない患者。	—

4. 海外第Ⅲ相試験 (301試験) における安全性 (海外データ)

社内資料：有害事象 (2023年6月26日承認、CTD 2.7.4-2有害事象)

安全性解析対象集団 (SAF) 29名 (Original介入群：20名、対照／介入群：9名)^{注1)、注2)}において、初回投与以降承認申請時の最新データカットオフ日までに報告された、比較的良好とみられたPT別の有害事象 (全体で発現割合30%以上) は、頭痛 (45%、13/29名)、白血球増加症 (38%、11/29名)、悪心、嘔吐、及び発熱 (各34%、10/29名) でした (Table. 3-1)。

治験製品と関連ありと判断された有害事象は、網膜沈着物 (10%、3/29名、3件) のみでした。投与手技と関連ありと判断された有害事象の発現割合は、全体で66% (19/29名) でした。比較的良好とみられたPT別の事象は、白内障 (24%、7/29名、12件)、眼圧上昇 (14%、4/29名、6件)、悪心 (10%、3/29名、4件)、及び網膜裂孔 (10%、3/29名、3件) でした。

重篤な有害事象の発現割合は28% (8/29名) でした (Table. 3-2)。PT別で全体の2名以上に報告された重篤な有害事象は、医薬品副作用 (7%、2/29名) であり、その他の事象は1名のみの報告でした。網膜小窩障害及び網膜剥離 (各1名) は投与手技との関連ありと判断されましたが、その他の事象はいずれも治験製品又は投与手技との関連なしと判断されました。承認申請時の最新データカットオフ時点で急性骨髄性白血病は継続中でしたが、その他の事象はいずれも消失しました。

なお、中止に至った有害事象の報告及び死亡の報告はありませんでした。

注1) 本品の用法用量は、Original介入群及び対照／介入群ともに、本品 1.5×10^{11} vg/300 μ Lを両眼に逐次的に網膜下投与した。1眼目と2眼目の投与間隔は、6～18日とした。

注2) 承認申請時の最新データカットオフ日までに、Original介入群の2眼目の投与から最長8年まで、対照／介入群の2眼目の投与から最長7年までの安全性結果が含まれる。

Table. 3-1 PT別の有害事象 (全体で発現割合10%以上) の発現被験者数及び発現割合 (301試験、長期フォローアップ、SAF)

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

承認申請時の最新データカットオフ日までの集計

Table. 3-2 重篤な有害事象 (301試験、長期フォローアップ、SAF)

	Original介入群 N=20	対照/介入群 N=9	合計 N=29
PT	n (%)	n (%)	n (%)
合計	6 (30)	2 (22)	8 (28)
医薬品副作用	2 (10)	0	2 (7)
無胎芽妊娠 ^{a)}	1 (8)	0	1 (6)
異所性妊娠 ^{a)}	1 (8)	0	1 (6)
月経過多 ^{a)}	1 (8)	0	1 (6)
網膜剥離	1 (5)	0	1 (3)
網膜小窩障害	0	1 (11)	1 (3)
COVID-19肺炎	1 (5)	0	1 (3)
肺炎	1 (5)	0	1 (3)
急性骨髄性白血病	0	1 (11)	1 (3)
痙攣発作	1 (5)	0	1 (3)
Self harm ^{b)}	1 (5)	0	1 (3)

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

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

承認申請時の最新データカットオフ日までの集計

5. 国内第Ⅲ相試験 (A11301試験)における安全性 (国内データ)

社内資料：有害事象 (2023年6月26日承認、CTD 2.7.4-2有害事象)

安全性解析対象集団 (SAF) 4名^{注1)、注2)}において、初回投与以降2回目投与から1年後 (Year 1B) までに報告されたSOC別の有害事象は「臨床検査」(100%、4名)が最も多く、次いで「眼障害」及び「胃腸障害」(各75%、3名)でした。PT別有害事象は白血球数増加 (4名)が最も多く、次いで眼痛及び便秘 (各2名)でした (Table. 4)。なお、Year 1Bのデータベースロック以降に、子宮付属器捻転の事象名が卵巣嚢胞捻転に更新されました。本書では、更新後の事象名に基づき記載しました。

治験製品と関連ありと判断された有害事象はありませんでした。投与手技と関連ありと判断された有害事象の発現割合は50.0% (2/4名)であり、PT別の内訳は眼痛 (50.0%、2名)でした。周術期副腎皮質ステロイドと関連ありと判断された有害事象の発現割合は100.0% (4/4名)であり、PT別の内訳は白血球数増加 (100%、4名)及び便秘 (50%、2名)でした。

重篤な有害事象として、1名に重篤な有害事象 (卵巣嚢胞捻転)が報告されました。本事象は治験製品、投与手技、又は周術期副腎皮質ステロイドとの関連なしと判断されました。本事象は消失しました。

なお、中止に至った有害事象の報告及び死亡の報告はありませんでした。

注1) 本品の用法用量は、本品1.5×10¹¹vg/300μLを両眼に逐次的に網膜下投与した。1回目と2回目の投与間隔は、6～18日とした。
注2) 2回目投与から1年後来院 (Year 1B来院)を含む、承認申請時の最新データカットオフ日までに報告された安全性結果が含まれる。

Table. 4 SOC別及びPT別の有害事象の発現被験者数及び発現割合 (A11301試験、Year 1B、SAF)

	ルクスターナ [®] 注		ルクスターナ [®] 注
SOC	N=4	SOC	N=4
PT	n (%)	PT	n (%)
合計	4 (100)	傷害、中毒及び処置合併症 足関節部骨折	1 (25.0) 1 (25.0)
眼障害 眼痛 ドライアイ	3 (75.0) 2 (50.0) 1 (25.0)	臨床検査 白血球数増加 眼圧上昇	4 (100) 4 (100) 1 (25.0)
胃腸障害 便秘 腹痛 嘔吐	3 (75.0) 2 (50.0) 1 (25.0) 1 (25.0)	筋骨格系及び結合組織障害 筋肉痛	1 (25.0) 1 (25.0)
一般・全身障害及び 投与部位の状態 発熱	1 (25.0) 1 (25.0)	生殖系及び乳房障害 子宮付属器捻転 ^{a)}	1 (25.0) 1 (25.0)
		皮膚及び皮下組織障害 ざ瘡 皮膚乾燥	1 (25.0) 1 (25.0) 1 (25.0)

a) Year 1Bのデータベースロック以降、事象名が卵巣嚢胞捻転に変更された。
同一患者に複数の関連性の可能性あり。
複数回の有害事象が発生した患者は各基本語分類で1回のみカウントされる。
基本語は頻度順に記載した。
有害事象の報告にはMedDRA version 25.0を用いた。
承認申請時の最新データカットオフ日までの集計

6. 海外第I相試験(101/102試験)における安全性 (海外データ)

社内資料：有害事象(2023年6月26日承認、CTD 2.7.4-2有害事象)

安全性解析対象集団(SAF) 12名^{注1)、注2)}において、初回投与以降承認申請時の最新データカットオフ日までに報告された、比較的良好にみられたPT別有害事象(発現割合30%以上)の発現被験者数及び発現割合をTable. 5-1に示しました。最もよくみられた事象は、結膜充血、発熱、上咽頭炎、及び頭痛(各66.7%)であり、次いで白血球増加症、腹部不快感、インフルエンザ、及び血尿(各50.0%)でした。

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

重篤な有害事象は5名6件[眼圧上昇、下肢骨折、停留精巣、錯感覚、大腸腺腫、痔瘻]報告された。いずれの事象も治験製品又は投与手技との関連なしと判断された。いずれの事象も処置なく消失しました(Table. 5-2)。

注1) 本品の用法用量は、101試験では、片眼に本品を異なるベクター用量及び薬液量(1.5×10^{10} vg/150 μ L、 4.8×10^{10} vg/150 μ L、又は 1.5×10^{11} vg/300 μ L)で網膜下投与した。102試験では、101試験に参加しかつ適格性の基準を満たした被験者を対象に、本品(1.5×10^{11} vg/300 μ L)を101試験で未治療の対側眼に投与した。

注2) 承認申請時の最新データカットオフ日までに、101試験のデータを含む、102試験の2眼目の投与から最長10年までの安全性結果が含まれる。

Table. 5-1 PT別の有害事象(発現割合30%以上)の発現被験者数及び発現割合(101/102試験、長期フォローアップ、SAF)

	ルクスターナ [®] 注 N=12
PT	n (%)
合計	12 (100)
結膜充血	8 (66.7)
発熱	8 (66.7)
上咽頭炎	8 (66.7)
頭痛	8 (66.7)
白血球増加症	6 (50.0)
腹部不快感	6 (50.0)
インフルエンザ	6 (50.0)
血尿	6 (50.0)
白内障	5 (41.7)
挫傷	5 (41.7)
低血糖	5 (41.7)
咳嗽	5 (41.7)
悪心	4 (33.3)
耳感染	4 (33.3)
血中クレアチニン増加	4 (33.3)
高血糖	4 (33.3)
蛋白尿	4 (33.3)
口腔咽頭痛	4 (33.3)

有害事象の報告にはMedDRA version 23.0を用いた。
承認申請時の最新データカットオフ日までの集計

Table. 5-2 重篤な有害事象 (101/102試験、長期フォローアップ、SAF)

	ルクスターナ [®] 注 N=12
PT	n (%)
合計	5 (41.7)
停留精巣	1 (8.3)
痔瘻	1 (8.3)
下肢骨折	1 (8.3)
眼圧上昇	1 (8.3)
大腸腺腫	1 (8.3)
錯感覚	1 (8.3)

有害事象の報告にはMedDRA version 25.0を用いた。
承認申請時の最新データカットオフ日までの集計

7.注意を要する事象の発現状況の集計に用いた用語

Table. 6 注意を要する事象の発現状況の集計に用いた用語

注意を要する事象名	集計に用いた用語 (MedDRA PT)
投与手技に関連する眼内炎又は眼内感染症	カンジダ性眼内炎、眼内炎、真菌性眼内炎、非感染性眼内炎、全眼球炎、偽眼内炎、前房内細胞、前房のフィブリン、前房のフレア、前房の炎症、房水のフィブリン、脈絡網膜炎、脈絡膜炎、コーガン症候群、毛様体膜、毛様体炎、眼内感染、眼の炎症、前房蓄膿、特発性眼窩炎症、感染性ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、虹彩炎、角膜後面沈着物、非感染性脈絡網膜炎、非感染性網膜炎、眼類天疱瘡、眼血管炎、皮膚粘膜眼症候群、眼呼吸器症候群、新生児眼炎、視神経炎、網膜血管炎、網膜炎、中毒性前眼部症候群、尿管間質性腎炎ぶどう膜炎症候群、ぶどう膜炎、ぶどう膜炎ー緑内障ー前房出血症候群、ウイルス性角膜ぶどう膜炎、ウイルス性ぶどう膜炎、硝子体膿瘍、硝子体ヘイズ、硝子体炎、視神経周囲炎、角膜ぶどう膜炎、硝子体細胞、眼内炎、真菌性眼内炎、カンジダ性眼内炎、細菌性眼内炎
網膜裂孔	網膜裂孔
網膜剥離	黄斑剥離、網膜剥離、裂孔原性網膜剥離、漿液性網膜剥離、牽引性網膜剥離
黄斑部疾患	中心窩変性、網膜小窩障害、黄斑嚢胞、黄斑変性、黄斑剥離、黄斑線維症、黄斑円孔、黄斑偽円孔、黄斑破裂、黄斑部瘢痕、黄斑症、網膜障害、硝子体黄斑界面異常、黄斑肥厚、硝子体網膜牽引症候群、眼の障害（報告名がfoveal dehiscenceに限る）
進行性網脈絡膜萎縮による視力喪失	網脈絡膜萎縮、脈絡網膜障害、注射部位萎縮、近視性網脈絡膜変性、網膜変性、網膜色素脱失、網膜ジストロフィー、網膜色素上皮症
眼圧上昇	眼圧変動、眼圧上昇、眼圧検査異常、高眼圧症、緑内障
白内障	白内障、皮質白内障、核性白内障、嚢下白内障、外傷性白内障、水晶体損傷、水晶体混濁
宿主免疫応答	抗体検査異常、抗体検査陽性、薬物特異性抗体陽性、DNA抗体陽性、治療下の抗体増強陽性
第三者への伝播	直接感染伝播、間接感染伝播、ヒトとの接触を介する感染症の伝播、二次伝播、性行為感染、製品を介する感染因子伝播の疑い、節足動物媒介性伝播、垂直感染伝播

MedDRA Version：進行性網脈絡膜萎縮による視力喪失以外は24.0、進行性網脈絡膜萎縮による視力喪失は24.1を使用

Drug Information

ウイルスベクター製品

ルグスターナ[®]注

ボレチゲン ネバルボベク

再生医療等製品

再使用禁止

貯 蔵 方 法	-65℃以下
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 番 号	30500FZX00003000
承 認 年 月	2023年6月
薬 価 収 載	2023年8月
保 険 適 用	薬価基準収載
販 売 開 始	2023年8月
国 際 誕 生	2017年12月

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 0.5mL）

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

主成分の製造工程では、ヒト胎児腎細胞由来 293 細胞、ウシ胎児血清、ブタ脾臓由来トリプシン、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 1.7mL）

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

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 ～ 380mOsm/kg	340 ～ 380mOsm/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 × 10¹¹ ベクターゲノム (vg) /0.3mL を各眼の網膜下に単回投与する。各眼への網膜下投与は、短い投与間隔で実施するが、6 日以上あけること。同一眼への本品の再投与はしないこと。

《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》

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

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

表 プレドニゾンの投与方法

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

本品の調製及び網膜下投与手順

- (3) 本品は投与前に製剤を専用希釈液で 10 倍希釈すること。本品の調製、網膜下投与は無菌的に行うとともに、以下の点に注意すること。また、調製から投与までの一連の手順及び使用する器具の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。〔〔貯蔵方法及び有効期間等〕の項参照〕
- 1) 凍結された製剤及び専用希釈液を室温にて解凍後、調製し、解凍から4 時間以内に投与を完了すること。解凍した製剤及び専用希釈液は再凍結しないこと。
- 2) 手術前に散瞳させてから、十分な麻酔を行い、結膜、角膜及び眼瞼に広域局所抗菌薬を投与すること。
- 3) 投与前に本品の状態を確認し、粒子状物質、濁り及び変色が認められた場合には、本品を投与しないこと。
- 4) 硝子体を切除した後、本品を投与する。本品は上方血管アーケードに沿ったエリアで、中心窩から 2mm 以上離れた位置に投与することが望ましい。
- 5) 網膜下にプレブ (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。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等を適切に処理するよう指導すること。

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。

- 詳細につきましては製品の電子添文をご覧ください。
- 電子添文の改訂にご留意下さい。

製造販売
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 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト 販売情報提供活動に関するご意見
TEL: 0120-003-293 TEL: 0120-907-026
受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く）



製造販売(輸入) (文献請求先及び問い合わせ先)

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 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト 販売情報提供活動に関するご意見
TEL: 0120-003-293 TEL: 0120-907-026
受付時間: 月～金 9:00～17:30 (祝日及び当社休日を除く)

LUX00002ZR0003
2025年5月作成