

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

日本における遺伝性網膜ジストロフィの遺伝学的検査および遺伝子治療に対する適切なガイドライン作成および運用体制構築に関する研究

研究分担者	名古屋大学・医学系研究科・教授 西口 康二 宮崎大学・医学部・教授 池田 康博 三重大学大学・医学系研究科・眼科学・教授 近藤 峰生 京都大学・医学研究科・教授 辻川 明孝 国立病院機構東京医療センター・視覚研究部・部長 角田 和繁
研究協力者	神戸アイセンター・副センター長 前田 亜希子 京都大学・医学系研究科・特定講師 三宅 正裕

研究要旨

令和5年度（2023年度）に遺伝性網膜ジストロフィに対する遺伝学的検査および遺伝子治療が保険収載された。それらの適正な運用のため、我々は調査研究を行い、以下の6点の成果を得た。(1)「遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン」を作成した。(2)「遺伝性網膜ジストロフィの原因となりうる主な遺伝子」82遺伝子リストを作成した。(3) 遺伝学的検査に対する運用指針を作成し、検査が実施できる12施設を選定した。(4)「日本における遺伝性網膜ジストロフィのバリエーション解釈基準」を作成し、英文誌に投稿した。(5) 承認された遺伝子治療薬に対して、適正使用指針を作成した。(6) 遺伝子治療の第1次投与施設を選定し、この治療における留意事項についても公開した。

A. 研究目的

令和5年度（2023年度）に遺伝性網膜ジストロフィ（IRD）に対する遺伝学的検査が保険適応となった。また両アレル性 RPE65 遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィに対する遺伝子治療も承認された。しかしながら、本邦においてこれらの遺伝学的検査および遺伝子治療に関するガイドライン、施設基準、具体的な運用に関しては全く整備されていない状況であった。

そこで本研究班において令和5年度より

新しく「ゲノム診断・治療グループ（G11）」を立ち上げ、本邦において適切な遺伝学的検査および遺伝子治療が推進されるようにガイドライン作成、施設基準策定、および運用手引きなどの作成を行うことを目的として調査研究を行った。

B. 研究方法

(1) IRD に対する遺伝学的検査を臨床実装するにあたり、まずその基礎となる「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」の作成を行うこととした。

(2) 日本における IRD の遺伝学的検査に搭載が必要と考えられる「遺伝性網膜ジストロフィの原因となりうる主な遺伝子」のリストを作成することにした。

(3) 2023 年度に保険収載された遺伝子検査「PrismGuide™」の具体的な適応患者の条件および運用指針を作成することにした。

(4) さらに遺伝学的検査で得られた結果を解釈するにあたり、国際的によく用いられる ACMG ガイドラインを参考に日本における独自の IRD のバリエーション解釈基準の策定を試みた。

(5) 2023 年に承認された新しい遺伝子治療薬「ルクスターナ注」に関して、本グループメンバーを中心に「ルクスターナ注 適正使用指針」を作成することにした。

(6) 「ルクスターナ注」の第 1 次投与施設を選定するとともに、この治療における留意事項についても検討することとした。

#### (倫理面への配慮)

今回の調査研究に関しては、主に遺伝学的検査および遺伝子治療のガイドラインや運用に関する議論が中心であり、患者の個人情報などは含まれなかった。しかし倫理面には十分配慮して行った。

### C. 研究結果

(1) 本研究班の RP グループ(G2)、ゲノム診断・治療班 (G11)、および眼科における IRD 遺伝子診療の専門家集団が中心となり、保険診療で行う可能性がある遺伝学的検査を広くカバーする「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」の作成を行った。内容は、ガイドラインの適

応範囲、IRD 遺伝学的検査のあり方、検査実施前の準備、結果判定と開示方法などにより構成され、患者が未成年者の場合の対応や遺伝カウンセリング体制などにも言及した。本ガイドラインは日本眼科学会雑誌の 2023 年 6 月号に掲載された。

(2) 日本で IRD が疑われた場合にパネル検査に搭載しておくべき主な遺伝子について議論が行われ、「遺伝性網膜ジストロフィの原因となりうる主な遺伝子」リストが作成された。82 個の遺伝子それぞれに対して、対応する難病名、疾患名、遺伝形式、および遺伝学検査の臨床的有用性が記載された。このリストは、日本網膜硝子体学会のホームページに掲載された。

(3) 多施設の連携が必要となる、IRD に対する網羅的遺伝子検査の具体的な運用方法に対する包括的運用指針である「遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査の運用指針 (遺伝子診断システム版)」の他に、今回保険収載された「PrismGuide™」に特化した運用指針「PrismGuide IRD パネル システムを用いた 遺伝学的検査運用の特記事項」を策定し、日本網膜硝子体学会のホームページに掲載した。さらに、第一段階として、日本において「PrismGuide™」検査が行われる 12 施設を選定し、その施設における具体的な運用法を定めた。

(4) IRD の遺伝学的検査の解釈に詳しい専門家集団が、ACMG ガイドラインに日本人特有の遺伝的特徴を加味して改変を加えた「日本における遺伝性網膜ジストロフィのバリエーション解釈基準」が作成され、この内容は英文論文として Jpn J Ophthal に投稿された。また、同基準を用いて、世界最大規模の IRD 遺伝子解析研究を実施し、その成果

は J Med Genet に掲載された。

(5) 海外および日本で行われた治験の結果を参考に、「ルクスターナ注 適正使用指針」を作成した。ここでは、治験の結果、必要な医療機関及び医師の要件、治療適応患者の要件、治療およびその後の経過観察に際して留意すべき点などが記載された。

(6) 「ルクスターナ注」の第1次投与施設として2施設を選定した。現在はさらに最近の海外からの論文を参考にして追加の留意事項についても検討を行なっている。

#### D. 考察

2023年に日本で初めて眼科における遺伝学的検査および遺伝子治療が承認され、保険収載された。我々はこの検査および治療

が日本において円滑に運用されるように、本研究班メンバーが中心となって会議を繰り返し、適切なガイドラインや手引きを作成し、その運用体制の構築を行うことができた

#### E. 結論

今回我々が行った IRD に対する遺伝学的検査および遺伝子治療のガイドライン作成および運用体制構築は、今後の日本における IRD 診療の基礎となりうると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Goto K, Koyanagi Y, Akiyama M, Murakami Y, Fukushima M, Fujiwara K, Iijima H, Yamaguchi M, Endo M, Hashimoto K, Ishizu M, Hirakata T, Mizobuchi K, Takayama M, Ota J, Sajiki AF, Kominami T, Ushida H, Fujita K, Kaneko H, Ueno S, Hayashi T, Terao C, Hotta Y, Murakami A, Kuniyoshi K, Kusaka S, Wada Y, Abe T, Nakazawa T, Ikeda Y, Momozawa Y, Sonoda KH, Nishiguchi KM. Disease-specific variant interpretation highlighted the genetic findings in 2325 Japanese patients with retinitis pigmentosa and allied diseases. J Med Genet. Oct;56(10):662-670, 2019
- 2) Fujinami K, Nishiguchi KM, Oishi A, Akiyama M, Ikeda Y. Research Group on Rare, Intractable Diseases (Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan): Specification of variant interpretation guidelines for inherited retinal dystrophy in Japan. Jpn J Ophthalmol. in press.

##### 2. 学会発表

- 1) Nishiguchi KM. Genetic research of retinitis pigmentosa in post-next generation sequencing era. Fuji Retina. Tokyo, 2023
- 2) 後藤健介、小柳俊人、秋山雅人、村上祐介、福嶋正俊、藤原康太、飯島花枝、山口光

代、橋本和軌、石津正崇、平形寿彬、溝渕圭、高山理和、佐治木愛、小南太郎、牛田宏昭、藤田幸輔、兼子裕規、上野真治、林孝彰、寺尾知可史、堀田喜裕、村上晶、和田裕子、阿部俊明、中澤徹、池田康博、桃沢幸秀、園田康平、西口康二。遺伝性網膜ジストロフィ 2459 例の次世代シーケンスから得られた遺伝的特徴。第 127 回日本眼科学会総会。東京、2023

- 3) Nishiguchi KM, Koyanagi Y, Akiyama M, Murakami Y, Iijima H, Endo M, Ueno S, Hayashi T, Hotta Y, Murakami A, Wada Y, Abe T, Nakazawa T, Ikeda Y, Sonoda KH, Goto K. Genetic characteristics of retinitis pigmentosa and allied diseases in 2063 Japanese patients. ARVO. New Orleans, 2023
- 4) 西口康二。網膜遺伝子治療の夜明け ～いま何が問題か？～。第 64 回日本視能矯正学会。東京、2023
- 5) Nishiguchi KM. Standardized genetic analysis for inherited retinal disease (IRD) in Japan. 14th International Collaborative Forum of Human Gene Therapy for Genetic Disease. Tokyo, 2024.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## 遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査の運用指針(遺伝子診断システム版)

難治性疾患政策研究事業、

網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究

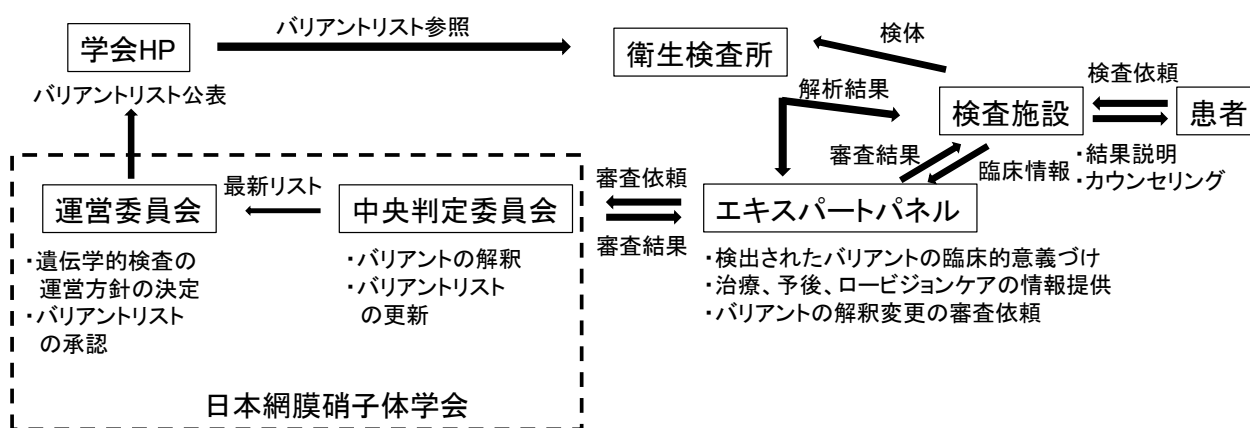
ゲノム診断・治療グループ

西口康二(名古屋大学大学院医学研究科眼科学)、池田康博(宮崎大学医学部眼科学)、辻川明孝(京都大学大学院医学研究科眼科学)、角田和繁(東京医療センター)、前田亜希子(神戸アイセンター病院)、三宅正裕(京都大学大学院医学研究科眼科学)、近藤峰生(三重大学医学部眼科学)

### I. 指針の適応範囲と運用方針

遺伝性網膜ジストロフィ(inherited retinal dystrophy; IRD)は遺伝子異常に起因する網脈絡膜変性疾患である。IRD では、確定診断や予後予測および治療やリハビリテーションを含めた患者ケアにおいて、原因遺伝子を同定することの有用性が認められている。本運用指針は、IRD に対する治療や診断などを目的とした医療行為として遺伝学的検査を実施する際に適用されるものである。研究目的で行われる遺伝学的検査については、本指針の対象に含まれない。また、日本医学会の定める「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」や日本網膜硝子体学会の定める「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」に留意して運用される。

### II. 遺伝学的検査の実施体制と検査の流れ



遺伝学的検査は、患者の検体や臨床情報を収集・提出し、同検査の結果などが記載されているレポートを患者に説明・返却する検査施設、検体の遺伝子解析を実施する衛生検査所、遺伝子解析結果と臨床情報をもとに遺伝子変異(バリエント)の臨床的意義と関連する有益な情報をレポートにまとめるエキスパートパネル、バリエントの病的意義を判定しリスト化する中央判定委員会、

バリエントの解釈結果を公表し同検査の運営方針を決める運営委員会が連携して運用される。

### III. それぞれの施設・組織の役割

#### 1. 検査施設

- 1) 遺伝学的検査を実施する医療機関(検査施設)の担当者は、検査について患者に十分に説明し、同意を得たうえで検体(衛生検査所に提供)や臨床情報(エキスパートパネルに提供)を収集し、エキスパートパネルから受け取った遺伝学的検査の結果などをまとめたレポートについて十分な説明のうえ患者に返却する。また、検査前や検査後に、必要に応じて専門家による遺伝カウンセリングを提供する。
- 2) 検査の説明と同意取得は主治医が行い、遺伝カウンセラーがその補助を行ってもよい。遺伝学的検査の結果の説明は、エキスパートパネルでの議論を参考に、遺伝学的検査が行われた施設の主治医、または主治医に代わる医師が行う。
- 3) 患者の臨床情報は、エキスパートパネル開催時まで提出する。
- 4) 遺伝情報は、他の診療情報と同様に診療記録に記載し、長期間保持される必要がある。
- 5) 検査施設は、日本網膜硝子体学会が設置する運営委員会により指定され、以下の施設基準を満たす必要がある。
  - ① 遺伝カウンセリング体制を有する。
  - ② 遺伝学的検査の対象となる疾患について十分な診療実績を有している。
  - ③ 患者や家族にゲノム医療に関する情報をわかりやすく提供できる体制を有する。
  - ④ エクスパートパネルを有する、または、エキスパートパネル開催施設と緊密に連携をとれる施設。
  - ⑤ エクスパートパネルから送付されたレポートの内容を説明ができる医師が在籍する。

#### 2. エクスパートパネル

- 1) 衛生検査所から提供されたバリエント情報(遺伝子解析結果)と検査施設から提供された臨床情報をもとに主に以下の項目を検討する。
  - ① 検体およびデータの品質
  - ② 病的バリエントに対する臨床的意義付け(遺伝子診断)
  - ③ 病的遺伝子・バリエントに対応する治療薬や治験
  - ④ エビデンスに基づく予後やロービジョンケア
  - ⑤ 追加して実施すべき検査や提供すべき臨床情報
- 2) 審議内容をレポート(遺伝子診断報告書)に結果をまとめて検査施設に返却する。
- 3) 解釈変更が必要なバリエントに対して中央判定委員会に審査を依頼する
- 4) エクスパートパネル構成員の要件は以下のとおりであり、それぞれ異なる分野の遺伝医療専門家3名以上を要する(①、②、⑤は必須)。
  - ① 遺伝性網膜ジストロフィに関する専門的な知識と技能を有する医師

- ② 遺伝医学に関する専門的な知識と技能を有する医師
- ③ 遺伝医学に関する専門的な遺伝カウンセリング技能を有する者
- ④ 分子遺伝学やゲノム医療に関する十分な知識を有する専門家
- ⑤ 主治医または主治医に代わる医師

5) エキスパートパネルの施設要件は以下のとおりである。

- ① 構成員の要件を満たすメンバーで定期的にエキスパートパネルを開催できる。
- ② 人材育成・連携体制について適切な体制を備えている。
- ③ 上記要件を満たす施設の中から日本網膜硝子体学会が指定する。

### 3. 中央判定委員会

- 1) エキスパートパネルの依頼を受けて、日本網膜硝子体学会が公表する「日本における遺伝性網膜ジストロフィのバリエント解釈基準」を参照し、新規バリエントの解釈や既存バリエントの解釈変更を審査する。
- 2) 審査結果をエキスパートパネルに書面で伝え、バリエントリストに反映させる。
- 3) 中央判定委員会のメンバーは、エキスパートパネル施設の代表者で構成され、日本網膜硝子体学会より指名される。
- 4) 必要に応じて「日本における遺伝性網膜ジストロフィのバリエント解釈基準」の改訂を行う。

### 4. 運営委員会

- 1) IRD 遺伝学的検査の運用方針を決める。
- 2) 中央判定委員会の依頼を受け、日本網膜硝子体学会ホームページにあるバリエントリストをアップデートする。
- 3) 検査施設とエキスパートパネル施設の選定、中央判定委員会のメンバーの指名を行う。
- 4) 運営委員会のメンバーは日本網膜硝子体学会理事会で指名される。

## PrismGuide IRD パネル システムを用いた遺伝学的検査運用の特記事項

### 遺伝学的検査運用ガイドライン作成ワーキンググループ

委員長：近藤峰生（三重大学医学部眼科学）

委員：坂本泰二（鹿児島大学医学部眼科学）、堀田喜裕（浜松医科大学眼科学）、村上晶（順天堂大学医学部眼科学）、角田和繁（東京医療センター）、池田康博（宮崎大学医学部眼科学）、西口康二（名古屋大学医学部眼科学）、前田亜希子（神戸アイセンター病院）、三宅正裕（京都大学医学部眼科学）、秋山雅人（九州大学大学院医学研究院眼病態イメージング講座）

#### 【背景】

遺伝性網膜ジストロフィ（inherited retinal dystrophy; IRD）において疾患の原因となる病的バリエーション情報は、遺伝子特異的治療の適否判断に必須である。また病的バリエーションの同定は、治療に用いる情報となるばかりでなく、予後や遺伝形式に関する情報を得ることができ、国が推進するゲノム医療の実践に繋がる。PrismGuide IRD パネル システムは、日本網膜硝子体学会の定める「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」及び「遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査の運用指針（遺伝子診断システム版）」に従い実施されるが、ここではパネルシステム運用に関する特記事項について補足する。

#### I. 適応範囲

本事項の適応範囲は、保険診療のもとで PrismGuide IRD パネル システムを用いて遺伝子学的検査を実施する場合である。

#### II. 医療機関について

PrismGuide IRD パネル システムは日本網膜硝子体学会より指定された検査施設でのみ実施することができる。検査施設の要件、同意取得、遺伝カウンセリング、エキスパートパネルなどに関しては、日本網膜硝子体学会の定める「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」及び「遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査の運用指針（遺伝子診断システム版）」を参照する。

#### III. PrismGuide IRD パネル システムを用いた遺伝学的検査

##### 1. 患者の適格基準

保険診療においては、日本網膜硝子体学会の基準に従い RPE65 関連網膜症を疑う患者に対して、治療適否を判断するために PrismGuide IRD パネル システムを用いて遺伝子学

的検査を行う場合、患者一人につき1回算定できる。

## 2. 患者臨床情報の提出

エキスパートパネルへの患者臨床情報の提出は、PrismGuide NET パネル ポータル機能（以下、ポータル機能）を介し、エキスパートパネル開催までに行う。

## 3. 検査結果の返却

1) エクスパートパネルで議論された内容は、検査施設（主治医）用と遺伝カウンセリングに用いる患者用の2種類の報告書にまとめられ、検査施設の主治医にポータル機能を介して返却される。

2) 検査施設での検体送付からエキスパートパネル報告書の受領日（医療機関側がアクセス可能となる日）までの日数は概ね3か月となることが望ましい。ただし、意義不明バリエーションの発生等に伴い追加評価が必要となる場合などは、バリエーション病原性の審査中である旨がエキスパートパネル報告書に記載される。追加評価の結果は、最初のエキスパートパネル報告書の発行から3か月を目途に検査施設に通知される。

## IV. 解析データ集積と二次利用等

1. 日本網膜硝子体学会に、ゲノムデータと診療情報が集積される。

2. 日本網膜硝子体学会に集積されたデータの一部を、学術研究や医薬品等の開発のため、厳正な審査を経て、学術研究機関や企業に提供することがある。

※ なお、RPE65 関連網膜症を疑う患者以外の患者あるいは正常な血縁者の解析に本検査を用いる場合は自由診療に該当するため本事項の適応外である。

遺伝性網膜ジストロフィの原因となりうる主な遺伝子

<b>指定難病</b> 1; 網膜色素変性 (指定難病90) 2; 黄斑ジストロフィ (指定難病301) 3; アッシュャー症候群 (指定難病303) 4; その他の指定難病	●; 該当 -; 非該当	<b>臨床的有用性③ ロービジョンケア計画の策定</b> 網膜ジストロフィと正しく診断することは、ロービジョンケア計画の策定に有用である。年齢や病気の進行等から総合的に判断して、A; 移動支援や歩行訓練などを検討する、B; 読字に関する支援を検討する、C; 小児期から学習支援を検討する。A, B, Cに分類困難なものは無印とした。	<b>臨床的有用性④ 遺伝情報に基づく遺伝カウンセリングの実施</b> #; 常染色体顕性遺伝形式であることが知られているが、不完全浸透のために、世代が飛び越すことがある hypomorphic/バリエーションを有する場合には、予測される遺伝形式に従わない非罹患者がみられることがある
---	-----------------	---	---

	遺伝子	対応する指定難病	疾患名 (遺伝形式)	臨床的有用性①	臨床的有用性②	臨床的有用性③	臨床的有用性④	臨床的有用性⑤
				全身合併症とその危険性に対して他科での診療につなぐことができる	海外で承認された有効な治療法を検討することができる	ロービジョンケアの計画策定に参考にすることができる	遺伝情報に基づく遺伝カウンセリングを提供できる	現在進行中の臨床試験の情報を提供できる
1	ABCA4	1, 2	スタルガルト病 (常染色体潜性) 錐体杆体ジストロフィ (常染色体潜性) 網膜色素変性 (常染色体潜性)	-	-	●	●	●遺伝子治療 NCT01736592, *NCT01367444
2	ADGRV1	3	アッシュャー症候群 (常染色体潜性)	●	-	●	●	-
3	AIPL1	1	レーベル先天黒内障 (常染色体潜性) 錐体杆体ジストロフィ (常染色体顕性)	-	-	●C	●	-
4	BEST1	1, 2	ベスト病 (常染色体顕性) ベストロフィノパチー (常染色体潜性) 網膜色素変性 (常染色体潜性、常染色体顕性)	-	-	●	●	-
5	C8orf37	1, 2	錐体杆体ジストロフィ (常染色体潜性) 網膜色素変性 (常染色体潜性)	-	-	●	●	-
6	CA4	1	網膜色素変性 (常染色体顕性)	-	-	●A	●	-
7	CACNA1F	2	先天性停在性夜盲 (X染色体潜性) 錐体杆体ジストロフィ (X染色体潜性)	-	-	●	●	-
8	CDH23	3	アッシュャー症候群 (常染色体潜性)	●	-	●	●	-
9	CDHR1	1	網膜色素変性 (常染色体潜性)	-	-	●A	●	-
10	CEP290	1, 2, 4	レーベル先天黒内障 (常染色体潜性) 網膜色素変性 (常染色体潜性) 錐体杆体ジストロフィ (常染色体潜性) ジュバル症候群 (常染色体潜性) シニア・ローケン症候群 (常染色体潜性)	●	-	●	●	●遺伝子治療 NCT03872479
11	CERKL	1, 2	網膜色素変性 (常染色体潜性) 錐体杆体ジストロフィ (常染色体潜性)	-	-	●	●	-
12	CFAP410	2	錐体杆体ジストロフィ (常染色体潜性)	-	-	●B	●	-
13	CHM	1	コロイデミア (X染色体性劣性)	-	-	●A	●	●遺伝子治療 *NCT03496012, *NCT03507686, *NCT02671539, *NCT02407678, *NCT01461213, *NCT02077361, *NCT02341807, *NCT02553135, NCT04483440, NCT03584165
14	CLRN1	1, 3	アッシュャー症候群 (常染色体潜性) 網膜色素変性 (常染色体潜性)	●	-	●	●	-
15	CNGA1	1	網膜色素変性 (常染色体潜性)	-	-	●A	●	-
16	CNGA3	2	杆体一色覚 (常染色体潜性) 錐体杆体ジストロフィ (常染色体潜性)	-	-	●B	●	●遺伝子治療 *NCT03758404, NCT03278873, NCT02610582, NCT02935517
17	CNGB1	1	網膜色素変性 (常染色体潜性)	-	-	●	●	-
18	CNGB3	2	杆体一色覚 (常染色体潜性) 錐体杆体ジストロフィ (常染色体潜性)	-	-	●B	●	●遺伝子治療 *NCT03001310, NCT03278873, NCT02599922
19	CRB1	1	網膜色素変性 (常染色体潜性) レーベル先天黒内障 (常染色体潜性) 色素性傍静脈網脈絡膜萎縮症 (常染色体顕性)	-	-	●	●	-

20	CRX	1, 2	錐体杆体ジストロフィ (常染色体顕性) レーベル先天黒内障 (常染色体潜性、常染色体顕性) 網膜色素変性 (常染色体顕性)	-	-	●	●	-
21	CYP4V2	1	グスタフ網膜症 (常染色体潜性)	-	-	●	●	●遺伝子治療 NCT04722107, NCT05399069, NCT05694598, NCT05714904
22	DHDDS	1	網膜色素変性 (常染色体潜性) レーベル先天黒内障 (常染色体潜性) 色素性傍静脈網脈絡膜萎縮症 (常染色体顕性)	-	-	●	●	-
23	DRAM2	2	錐体ジストロフィ (常染色体潜性) 錐体杆体ジストロフィ (常染色体潜性)	-	-	●B	●	-
24	EYS	1	網膜色素変性 (常染色体潜性)	-	-	●A	●	-
25	FAM161A	1	網膜色素変性 (常染色体潜性)	-	-	●A	●	-
26	FSCN2	1, 2	網膜色素変性 (常染色体顕性) 錐体杆体ジストロフィ (常染色体顕性)	-	-	●	●	-
27	GNAT2	1	杆体一色覚 (常染色体潜性)	-	-	●B	●	-
28	GRK1		小口病 (常染色体潜性)	-	-	●	●	-
29	GUCA1A	2	錐体ジストロフィ (常染色体顕性) 錐体杆体ジストロフィ (常染色体顕性)	-	-	●B	●	-
30	GUCY2D	1, 2	錐体杆体ジストロフィ (常染色体潜性、常染色体顕性) レーベル先天黒内障 (常染色体潜性) 中心輪紋様網脈絡膜変性 (常染色体顕性) 先天停止性夜盲 (常染色体潜性)	-	-	●	●	●遺伝子治療 NCT03920007
31	IDH3B	1	網膜色素変性 (常染色体潜性)	-	-	●A	●	-
32	IMPDH1	1	網膜色素変性 (常染色体顕性) レーベル先天黒内障 (常染色体顕性)	-	-	●	●	-
33	IMPG2	1	網膜色素変性 (常染色体潜性)	-	-	●A	●	-
34	IQCB1	1, 4	シニアローゲン 症候群 (常染色体潜性) レーベル先天黒内障 (常染色体潜性)	●	-	●C	●	-
35	KCNV2	2	錐体ジストロフィ (常染色体潜性)	-	-	●B	●	-
36	KLHL7	1	網膜色素変性 (常染色体顕性)	-	-	●A	●	-
37	LRAT	1	網膜色素変性 (常染色体潜性) レーベル先天黒内障 (常染色体潜性)	-	-	●	●	-
38	MAK	1	網膜色素変性 (常染色体潜性)	-	-	●A	●	-
39	MERTK	1	網膜色素変性 (常染色体潜性) 錐体杆体ジストロフィ (常染色体潜性)	-	-	●	●	●遺伝子治療 *NCT0148219 5
40	MYO7A	3	アッシャー症候群 (常染色体潜性)	●	-	●	●	●遺伝子治療 NCT02065011
41	NMNAT1	1	レーベル先天黒内障 (常染色体潜性)	-	-	●C	●	-
42	NR2E3	1	網膜色素変性 (常染色体潜性、常染色体顕性) 青錐体増幅症候群 (ゴールドマン・ファープル症候群) (常染色体潜性)	-	-	●	●	●遺伝子治療 NCT05203939
43	NRL	1	網膜色素変性 (常染色体潜性、常染色体顕性)	-	-	●A	●	-
44	NYX	-	先天停止性夜盲 (X染色体劣性)	-	-	●	●	-
45	PCARE	1	網膜色素変性 (常染色体潜性)	-	-	●A	●	-
46	PDE6A	1	網膜色素変性 (常染色体潜性)	-	-	●A	●	●遺伝子治療 NCT04611503
47	PDE6B	1	網膜色素変性 (常染色体潜性) 先天性存在性夜盲 (常染色体顕性)	-	-	●	●	●遺伝子治療 NCT03328130
48	PDE6C	2	錐体ジストロフィ (常染色体潜性) 杆体一色覚 (常染色体潜性)	-	-	●B	●	-
49	PDE6G	1	網膜色素変性 (常染色体潜性) 先天性存在性夜盲 (常染色体顕性)	-	-	●	●	-
50	POC1B	2, 4	錐体杆体ジストロフィ (常染色体潜性) ジュベール症候群 (常染色体潜性)	●	-	●	●	-
51	PRCD	1	網膜色素変性 (常染色体潜性)	-	-	●A	●	-
52	PROM1	1, 2	網膜色素変性 (常染色体潜性) スタルガルト様黄斑ジストロフィ (常染色体顕性) 錐体杆体ジストロフィ (常染色体顕性)	-	-	●	●	-
53	PRPF3	1	網膜色素変性 (常染色体顕性)	-	-	●A	●	-
54	PRPF31	1	網膜色素変性 (常染色体顕性)	-	-	●A	●#	-
55	PRPF6	1	網膜色素変性 (常染色体顕性)	-	-	●A	●	-
56	PRPF8	1	網膜色素変性 (常染色体顕性)	-	-	●A	●	-
57	PRPH2	1, 2	網膜色素変性 (常染色体顕性) 成人型卵黄様黄斑ジストロフィ (常染色体顕性) 錐体杆体ジストロフィ (常染色体顕性) 中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィ (常染色体顕性) レーベル先天黒内障 (常染色体潜性)	-	-	●	●	-
58	RBP3	1	網膜色素変性 (常染色体潜性)	-	-	●A	●	-
59	RDH12	1	レーベル先天黒内障 (常染色体潜性) 網膜色素変性 (常染色体顕性)	-	-	●	●	-
60	RDH5	2	眼底白点症 (常染色体潜性) 錐体ジストロフィ (常染色体潜性)	-	-	●	●	-
61	RGR	1	網膜色素変性 (常染色体潜性、常染色体顕性)	-	-	●	●	-
62	RGS9BP	-	遅視症 (常染色体潜性)	-	-	●	●	-

63	RHO	1	網膜色素変性 (常染色体顕性、常染色体潜性) 先天停止性夜盲 (常染色体顕性)	-	-	●	●	●遺伝子治療 NCT05203939
64	RLBP1	1	網膜色素変性 (常染色体潜性) 眼底白点症 (常染色体潜性)	-	-	●	●	●遺伝子治療 NCT03374657
65	ROM1	1	網膜色素変性 (常染色体顕性 [PRPH2と二遺伝子遺伝])	-	-	●A	●	-
66	RP1	1	網膜色素変性 (常染色体顕性、常染色体潜性)	-	-	●A	●	-
67	RP1L1	1, 2	オカルト黄斑ジストロフィ (常染色体顕性) 網膜色素変性 (常染色体潜性)	-	-	●	●	-
68	RP2	1	網膜色素変性 (X染色体潜性、X染色体顕性)	-	-	●	●	-
69	RP9	1	網膜色素変性 (常染色体顕性)	-	-	●A	●	-
70	RPE65	1	レーベル先天黒内障 (常染色体潜性) 網膜色素変性 (常染色体潜性、常染色体顕性) 眼底白点症 (常染色体潜性)	-	●遺伝子治療	●	●	●遺伝子治療 NCT04516369, NCT02946879, *NCT00749957
71	RPGR	1, 2	網膜色素変性 (X染色体潜性、X染色体顕性) 錐体ジストロフィ (X染色体潜性、X染色体顕性)	-	-	●	●	●遺伝子治療 NCT04312672, NCT03316560, NCT04517149
72	RPGRIP1	1, 2	レーベル先天黒内障 (常染色体潜性) 錐体杆体ジストロフィ (常染色体潜性)	-	-	●C	●	-
73	RS1	1, 2	X連鎖性若年網膜分離症 (X染色体潜性)	-	-	●	●	●遺伝子治療 NCT02317887
74	SAG	1	小口病 (常染色体潜性) 網膜色素変性 (常染色体潜性、常染色体顕性)	-	-	●	●	-
75	SEMA4A	1, 2	網膜色素変性 (常染色体顕性) 錐体杆体ジストロフィ (常染色体顕性)	-	-	●	●	-
76	SNRNP200	1	網膜色素変性 (常染色体顕性)	-	-	●A	●	-
77	SPATA7	1	レーベル先天黒内障 (常染色体潜性) 網膜色素変性 (常染色体潜性)	-	-	●	●	-
78	TOPORS	1	網膜色素変性 (常染色体顕性)	-	-	●A	●	-
79	TTC8	1, 4	バルデー・ピードル症候群 (常染色体潜性) 網膜色素変性 (常染色体潜性)	●	-	●	●	-
80	TULP1	1	網膜色素変性 (常染色体潜性) レーベル先天黒内障 (常染色体潜性)	-	-	●	●	-
81	USH2A	1, 3	アッシャー症候群 (常染色体潜性) 網膜色素変性 (常染色体潜性)	●	-	●	●	-
82	ZNF513	1	網膜色素変性 (常染色体潜性)	-	-	●A	●	-

\*は治験終了を示す (2023.1.16時点)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班 (研究代表者: 近藤峰生)  
 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作成ワーキンググループ  
 責任者: 池田康博 (宮崎大学医学部 感覚運動医学講座 眼科学分野)  
 グループメンバー: 堀田喜裕 (浜松医科大学眼科学教室)、近藤寛之 (産業医科大学眼科学)、西口康二 (名古屋大学大学院・医学系研究科・眼科学)、前田亜希子 (神戸アイセンター病院)、藤波芳 (東京医療センター・臨床研究センター 視覚研究部・視覚生理学研究室)、大石明生 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科眼科・視覚科学)、三宅正裕 (京都大学大学院医学研究科眼科学)、秋山雅人 (九州大学大学院医学研究院眼病態イメージング講座)  
 日本網膜硝子体学会 理事長: 坂本 泰二

令和5年8月16日

遺伝性網膜ジストロフィの遺伝子パネル検査システム「PrismGuide™ IRD パネルシステム」の保険診療(算定)の対象患者の基準、実施施設の基準、予定実施検査施設数、および想定年間検査数の指針に関するお知らせ

日本網膜硝子体学会理事長 坂本泰二

厚労省難治性疾患政策研究事業「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究」班長 近藤峰生

厚労省難治性疾患政策研究事業「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究・ゲノム診断班」

池田康博、秋山雅人、大石明生、西口康二、藤波芳、前田亜希子

## 1. 遺伝性網膜ジストロフィの遺伝子パネル検査システム「PrismGuide™ IRD パネルシステム」の保険診療(算定)の対象患者の基準

RPE65 遺伝子変異によるIRDを疑う患者さんを対象として検査を適切に行うために、下記のような特徴的な臨床所見を有する患者を対象とする。

- a. 常染色体潜性(孤発を含む)の遺伝形式が疑われる
- b. 学童期までに発症した重度の夜盲、および視力低下
- c. 全視野網膜電図の低下または消失

## 2. 遺伝性網膜ジストロフィの遺伝子パネル検査システム「PrismGuide™ IRD パネルシステム」の実施施設の基準

遺伝学的検査を実施できる医療機関(検査施設)を設置する。

検査施設において遺伝カウンセリングを含む遺伝学的検査が実施される。検査施設は日本眼科学会より指定される。

1)検査施設の施設基準は以下の通りである。

(1) 遺伝カウンセリング体制を有する。

注)ただし、遺伝カウンセリング加算の施設基準に係る届出を行っている保険医療機関との連携体制を有し、当該届出を行っている保険医療機関において必要なカウンセリングを実施できる体制が整備されている場合は、この限りではない

(2) 遺伝学的検査の対象となる疾患についての診療実績を有する。

(3) 患者や家族にゲノム医療に関する情報をわかりやすく提供できる体制を有する。

(4) 遺伝学的検査について適切な医学的解釈をするエキスパートパネルを有する、または、緊密に連携をとれる施設。

注)エキスパートパネル・・・遺伝医療に関わる様々な専門家で構成される会議体

2)検査施設は、上記1)の条件を満たす施設から応募を行う。

3. 予定実施検査施設数:10 施設程度

4. 想定年間検査数:200 件程度

日本における遺伝性網膜ジストロフィの  
バリエント解釈基準  
(Specification of Variant Interpretation Guidelines  
for Inherited Retinal Dystrophy in Japan)

国立大学法人宮崎大学 池田 康博  
国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学 西口 康二（代表）  
国立大学法人長崎大学 大石 明生  
国立大学法人九州大学 秋山 雅人  
独立行政法人国立病院機構東京医療センター 藤波 芳

## はじめに

遺伝性網膜ジストロフィ(inherited retinal dystrophy: IRD)に対して、原因遺伝子・病的バリエント(変異)を対象とした遺伝子治療が世界各国で始まっている。そのため、正確な遺伝学的検査・診断を実施することが臨床上必須となりつつあり、本邦でもIRD患者を対象とした遺伝学的検査を保険収載する準備が進められている。また、それに合わせて、「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究」(厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業)(以下、研究班)において作成された「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(案)」も、網膜硝子体学会のホームページにてすでに公開されている。しかし、遺伝学的検査で得られた結果の解釈が医師や施設により異なると、診断だけでなく、今後実施される治療の適応条件の判定に際して混乱を生じる可能性がある。したがって、IRDに対する遺伝学的検査を実臨床に応用するためには、統一されたIRDの病的バリエントの判定基準を策定する必要がある。しかし、バリエントの病原性の解釈において一般的に用いられる、疾患横断的な基準であるAmerican College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)によるガイドラインには、具体性が乏しい項目が含まれ、これまでバリエントによっては施設間の病原性の判断に差異が生じることが問題であった。遺伝子治療、RNA治療、遺伝子(バリエント)特異的薬物治療など、遺伝学的診断に基づいた高額な治療の実用化が進んでいくなかで、統一した遺伝学的診断の実現は重要な課題であり、解決のためには、IRDの疾患特異性・民族性を考慮した独自の判定基準を設定する必要がある。ACMGガイドラインなどを考案する国際グループである、Clinical Genome Resource (ClinGen)では、IRDについて4グループにおいて、疾患カテゴリーや病的バリエントについての定義づけを行っているものの、具体的情報の発出に至っていない。そのような社会的需要を受けて、研究班にワーキンググループを設置し、「日本における遺伝性網膜ジストロフィのバリエント解釈基準」の案を策定した。

同ガイドラインを提案するにあたり、基本デザインとしてACMGガイドラインを採用し、これまで広く認知されている疾患横断的な追加ガイドラインを組み込んだものを骨格とした。また、多数の責任遺伝子が報告されている単一遺伝子疾患群である遺伝性難聴とIRDは類似点が多いため、すでに広く運用実績があり、内容が詳細にわたり制定されている遺伝性感音性難聴(Sensorineural hearing loss: SNHL)ACMGガイドラインを参照する形で多くの評価項目を設定した。そのうえで、曖昧さを残した項目に対しては、独自に判定基準を規定し、さらに日本人のIRDの特徴を考慮して、新たに基準を設定した。そのようにして作成されたガイドラインは、2度にわたるテスト運用とその後の修正を経て、「日本における遺伝性網膜ジストロフィのバリエント解釈基準」として研究班に提出された。

## 概要

日本における遺伝性網膜ジストロフィのバリエント解釈基準(Specification of Variant Interpretation Guidelines for Inherited Retinal Dystrophy in Japan )は、世界標準となっている疾患横断的バリエント解釈基準であるACMGガイドライン(表1、表2、文献1)を基本デザインとし、さらに遺伝性感音難聴用にカスタマイズされたガイドラインで採用された修正項目(表3、文献2)の多くを取り入れた。そのうえで、IRD特有の疾患頻度、アレル頻度、表現型・遺伝型における特徴を加味し、さらに必要な修正を加えた。基本デザインとしたACMGガイドラインに対して修正を加えた点(表4)について説明する。

表1 ACMGガイドラインの項目と判定基準の概要

	項目	各項目に対する判定基準の概要
1	PVS1	Null variant (nonsense, frameshift, canonical $\pm 1$ or 2 splice sites, initiation codon, single or multiexon deletion) in a gene where LOF is a known mechanism of disease.
2	PS1	Same amino acid change as a previously established pathogenic variant regardless of nucleotide change.
3	PS2	De novo (both maternity and paternity confirmed) in a patient with the disease and no family history.
4	PS3	Well-established in vitro or in vivo functional studies supportive of a damaging effect on the gene or gene product.
5	PS4	The prevalence of the variant in affected individuals is significantly increased compared with the prevalence in controls.
6	PM1	Located in a mutational hot spot and/or critical and well-established functional domain (e.g., active site of an enzyme) without benign variation.
7	PM2	Absent from controls (or at extremely low frequency if recessive) in Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project, or Exome Aggregation Consortium.
8	PM3	For recessive disorders, detected in trans with a pathogenic variant
9	PM4	Protein length changes as a result of in-frame deletions/insertions in a non-repeat region or stop-loss variants.
10	PM5	Novel missense change at an amino acid residue where a different missense change determined to be pathogenic has been seen before.
11	PM6	Assumed de novo, but without confirmation of paternity and maternity.
12	PP1	Cosegregation with disease in multiple affected family members in a gene definitively known to cause the disease.
13	PP2	Missense variant in a gene that has a low rate of benign missense variation and in which missense variants are a common mechanism of disease.
14	PP3	Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene or gene product (conservation, evolutionary, splicing impact, etc.)
15	PP4	Patient's phenotype or family history is highly specific for a disease with a single genetic etiology.
16	PP5	Reputable source recently reports variant as pathogenic, but the evidence is not available to the laboratory to perform an independent evaluation.
17	BA1	Allele frequency is $>5\%$ in Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project, or Exome Aggregation Consortium.
18	BS1	Allele frequency is greater than expected for disorder.
19	BS2	Observed in a healthy adult individual for a recessive (homozygous), dominant (heterozygous), or X-linked (hemizygous) disorder, with full penetrance expected at an early age.
20	BS3	Well-established in vitro or in vivo functional studies show no damaging effect on protein function or splicing.
21	BS4	Lack of segregation in affected members of a family.
22	BP1	Missense variant in a gene for which primarily truncating variants are known to cause disease.
23	BP2	Observed in trans with a pathogenic variant for a fully penetrant dominant gene/disorder or observed in cis with a pathogenic variant in any inheritance pattern.
24	BP3	In-frame deletions/insertions in a repetitive region without a known function.
25	BP4	Multiple lines of computational evidence suggest no impact on gene or gene product (conservation, evolutionary, splicing impact, etc.)
26	BP5	Variant found in a case with an alternate molecular basis for disease.
27	BP6	Reputable source recently reports variant as benign, but the evidence is not available to the laboratory to perform an independent evaluation.
28	BP7	A synonymous (silent) variant for which splicing prediction algorithms predict no impact to the splice consensus sequence nor the creation of a new splice site AND the nucleotide is not highly conserved.

Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 2015;17:405-24. より一部抜粋

各判定基準は、very strong(PVS1)、strong(PS1-4)、moderate(PM1-6)、またはsupporting(PP1-5)として重み付けされ、各良性基準は、stand-alone(BA1)、strong(BS1-4)またはsupporting(BP1-6)として重み付けされる。

表 2. バリエントの総合評価のための基準

Pathogenic		合算判定基準
1	Very Strong (PVS1) AND	
	a	≥1 Strong (PS1-PS4) OR
	b	≥2 Moderate (PM1-PM6)
	c	1 Moderate (PM1-PM6) and 1 Supporting (PP1-PP5)
	d	≥2 Supporting (PP1-PP5)
2	≥2 Strong (PS1-PS4)	
3	1 Strong (PS1-PS4) AND	
	a	≥3 Moderate (PM1-PM6)
	b	2 Moderate (PM1-PM6) AND ≥2 Supporting (PP1-PP5)
	c	1 Moderate (PM1-PM6) AND ≥4 Supporting (PP1-PP5)
Likely Pathogenic		合算判定基準
	1 Very Strong (PVS1) AND 1 Moderate (PM1-PM6)	
	1 Strong (PS1-PS4) AND 1-2 Moderate (PM1-PM6)	
	1 Strong (PS1-PS4) AND ≥2 Supporting (PP1-PP5)	
	≥3 Moderate (PM1-PM6) OR	
	2 Moderate (PM1-PM6) AND ≥2 Supporting (PP1-PP5)	
	1 Moderate (PM1-PM6) AND ≥4 Supporting (PP1-PP5)	
Benign		合算判定基準
	1 Stand-Alone (BA1)	
	≥2 Strong (BS1-BS4)	
Likely Benign		
	1 Strong (BS1-BS4) and 1 Supporting (BP1-BP7)	
	≥2 Supporting (BP1-BP7)	

他の基準を満たさない場合、あるいは病的と良性の基準が相反する場合、バリエントはUncertain Significance(VUS)に分類される。

表 3. 難聴(NSHL)ACMGのカスタマイズ内容の要約

評価項目	詳細設定内容
PS1, PP3, BS4, BP4, BP5	全般的な推奨ルールの設定
PS3, PM1, PM2, PP4, BA1, BS4, BP2	遺伝子、疾患単位の詳細設定
PVS1, PS2, PM3, PM5, PM6, PP1, BS3	重みづけ(strength level)の詳細設定
PS4, BS1, BS2	遺伝子、疾患単位の詳細設定、ならびに重みづけ(strength level)の詳細設定
PM4, BP3, BP7,	変更なし
PP2, PP5, BP1, BP6	判定基準からの削除
総合評価項目	変更内容
Likely pathogenic基準の変更	PVS1 and PM2_Supporting = likely pathogenic
Likely benign基準の変更	BS1 without valid conflicting evidence

Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. Hum Mutat 2018;39:1593-1613.より抜粋



で病原性なし(benign)と判定されるが、アレル頻度が高い病的バリエントの存在も報告されている。そのため、他の項目で十分なエビデンスが構築されたバリエントについては、討議のうえ本項目は除外対象となりうる。また、表現型や遺伝子によっては、根拠となる疾患頻度が大きく異なるため、そもそも頻度閾値が該当しない場合がある

グローバルなアレル頻度の参照にはgnomAD(<https://gnomad.broadinstitute.org/>)のexome total population, population max、日本人特異的なアレル頻度算出にはHGVD(<https://www.hgvd.genome.med.kyoto-u.ac.jp/>)とTommoJPN(<https://www.megabank.tohoku.ac.jp/>)を利用し、それぞれのデータベースにおいて前述した閾値条件に該当した場合に、本項目の基準を満たす。

### **Loss of function variants (PVS1, PVS1\_Strong, PVS1\_Moderate, PVS1\_Supporting)**

機能喪失型(Loss of function)バリエントの判定に関しては、追加で発表されたPVS1ガイドラインに掲載されたフローチャートに基づいて判断する(図1、文献4)。追加ガイドラインでは、バリエントの種類や残存タンパク質の有無によってエビデンスの強度が異なるのが特徴である。なお、スプライス部位に関するバリエントについては、canonical splice site (+/-2bp)を主な評価対象とし、その他のスプライス部位バリエントについては、機能的なエビデンス等が存在する場合は検討の対象とした。

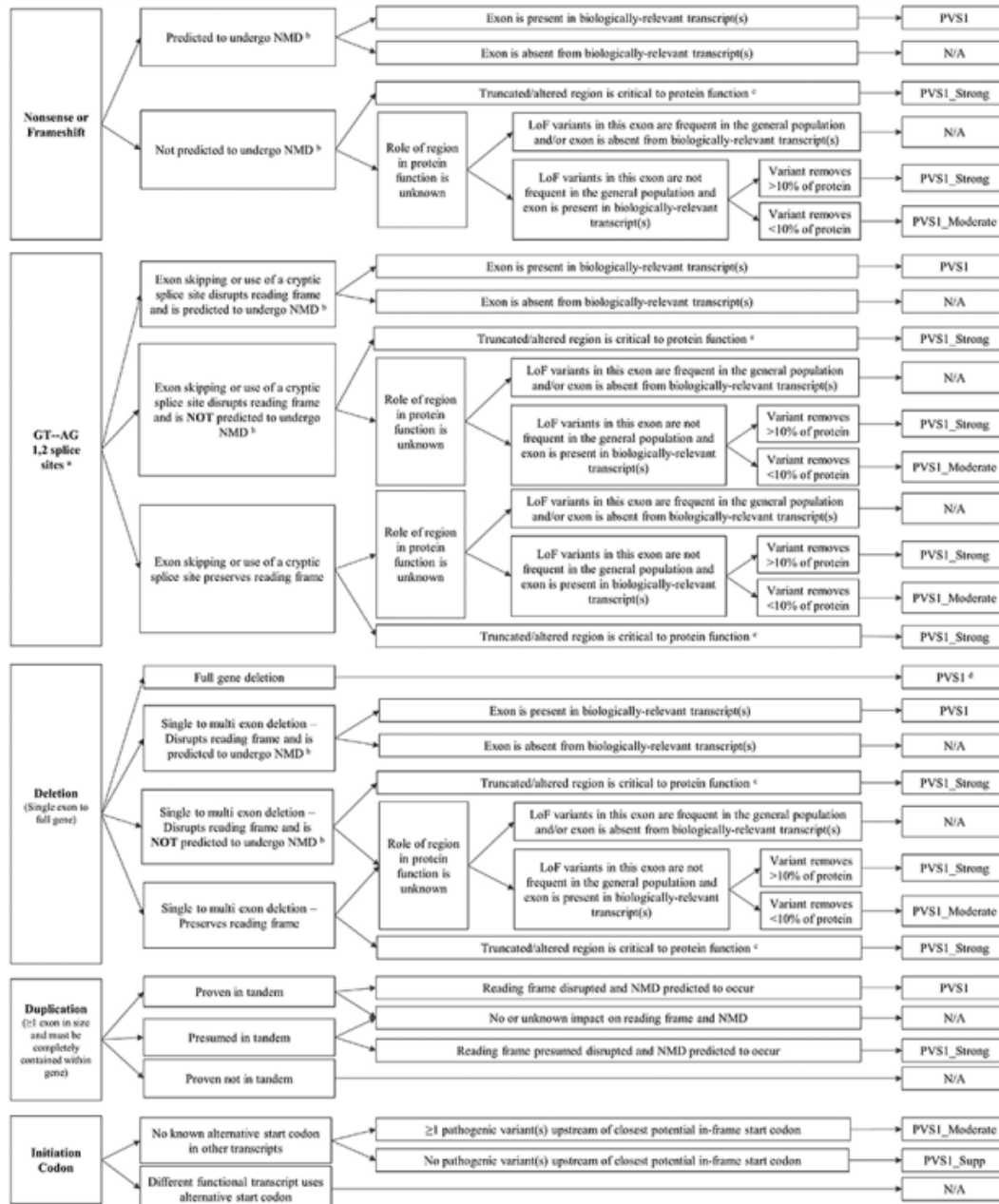


図1 機能喪失型バリエントの評価方法(PVS1 ワークフロー)

NMD, nonsense-mediated decay; LoF, loss of function.

Abou Tayoun AN, Pesaran T, DiStefano MT, et al. Recommendations for interpreting the loss of function on PVS1 ACMG/AMP variant criterion. Hum Mutat 2018;39:1517-1524. より転載。

### Variants affecting the same acid residue (PS1, PM5)

ACMGガイドライン(基本デザイン)では、同じアミノ酸残基に確立された病的バリエントが存在する場合、病原性のstrong evidence (PS1)もしくはmoderate evidence (PM5)とみなされる。PS1については基本デザインを踏襲しつつ、PM5については過去にlikely patho

genicや意義不明(Variant of unknown significance, VUS)と判定されたバリエントも判定材料に含めた独自の評価方法を設定する。すなわち、VUS1個を0.5ポイント、Pathogenic/Likely pathogenicバリエント1個を1.0ポイントとし、合算で0.5ポイントをsupporting evidence、1.0ポイント以上をmoderate evidenceとする。

また、判定の際に、evolutionary conservationについての検討が必要である。Evolutionary conservation score (UCSC, phylo P, phast cons等を参照: <https://genome.ucsc.edu/>)が顕著に低いもの(0.3以下)については、評価を行わない。

### Computational predictive tools (PP3, BP4, BP7)

ACMGガイドライン(基本デザイン)では複数のprediction softwareが提示されているが、本提案では、難聴(SNHL)ガイドラインに従い、総合評価ツールであるREVELをミスセンスバリエントに対して適応する。REVEL スコアのカットオフ値の設定は既報に従い、0.7以上をsupporting evidence for pathogenic (PP3)、0.15以下をsupporting evidence of benign (BP4)と設定した(文献5)。

スプライス部位変化予測については、以下3種のソフトウェアの基準のいずれかに該当した場合、総合的に判断し、エビデンスとして採用可能とする。MaxEntScan (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/>)でscore (diff) > 3(文献6)、Human Splice Finder (<http://umd.be/Redirect.html>)でのinterpretationでmost probably affecting splicingかそれより重篤な評価(文献7)、もしくはSplicing AI (<https://asia.ensembl.org/index.html>)でscore (delta) 0.8 > (high precision)であった場合に、スプライス部位の変化を想定する。

### Functional studies (PS3, BS3)

Transgenic animal modelで遺伝子バリエントにより網膜表現型の再現(phenocopy)が示されているものがstrong evidenceに該当する。Mini gene assayやzebrafish modelなどの確立された実験系を用いた機能解析で、バリエントによる遺伝子機能の変化が示された場合は、moderate evidenceとして採用する。

### Mutational hot spots or functional domains (PM1)

Mutational hot spotsとして、顕性網膜色素変性(AD-RP)におけるRP1の650-780番アミノ酸(truncating variants)と顕性IRD(AD-IRD)におけるCRXの39-99番アミノ酸

(ミスセンスバリエーション)、functional domainとして、顕性IRD(AD-IRD)におけるPRPH2のD2 Loop を構成する123-265番アミノ酸(ミスセンスバリエーション)が本項目に該当する。

**Segregation data (PP1, PP1\_moderate, PP1\_Strong, BS4)**

家族内共分離を目的とした家族における情報(segregation data)については、顕性遺伝(図2)と潜性遺伝(図3)に分けてエビデンスに重みづけを行っている難聴(SNHL)ガイドラインに従う。表現型(phenotype)と遺伝型(genotype)の両者が一致した血縁者の人数とその確度に応じて3つのレベルのエビデンスを設定する。但し、BS4において、成人発症が想定される表現型もしくは遺伝子やバリエーションの場合は同項目は該当しない。

	General recommendations		
	Supporting	Moderate	Strong
Likelihood	4:1	16:1	32:1
LOD Score	0.6	1.2	1.5
Autosomal dominant threshold	Two affected segregations	Four affected segregations	Five affected segregations
Autosomal recessive threshold	See Table 5	See Table 5	See Table 5

図2 難聴(SNHL)ACMGガイドラインにおける顕性遺伝の家族解析の評価方法 (PP1:segregation evidence)

Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. Hum Mutat 2018;39:1593-1613.より転載

	General recommendations (phenocopy not an issue)										
	Unaffected recessive segregations										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Affected segregations	0	0.12	0.25	0.37	0.5	0.62	0.75	0.87	1	1.12	1.25
1	0.6	0.73	0.85	0.98	1.1	1.23	1.35	1.48	1.6	1.73	1.85
2	1.2	1.33	1.45	1.58	1.7	1.83	1.95	2.08	2.2	2.33	2.45
3	1.81	1.93	2.06	2.18	2.31	2.43	2.56	2.68	2.81	2.93	3.06
4	2.41	2.53	2.66	2.78	2.91	3.03	3.16	3.28	3.41	3.53	3.66
5	3.01	3.14	3.26	3.39	3.51	3.63	3.76	3.88	4.01	4.13	4.26
6	3.61	3.74	3.86	3.99	4.11	4.24	4.36	4.49	4.61	4.74	4.86
7	4.21	4.34	4.46	4.59	4.71	4.84	4.96	5.09	5.21	5.34	5.46
8	4.82	4.94	5.07	5.19	5.32	5.44	5.57	5.69	5.82	5.94	6.07
9	5.42	5.54	5.67	5.79	5.92	6.04	6.17	6.29	6.42	6.54	6.67
10	6.02	6.15	6.27	6.4	6.52	6.65	6.77	6.9	7.02	7.15	7.27

図3 難聴(SNHL)ACMGガイドラインにおける潜性遺伝の家族解析の評価方法 (PP1: segregation evidence)

Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. Hum Mutat 2018;39:1593-1613.より転載

**De novo occurrence (PS2, PS2\_very strong, PS2\_moderate, PS2\_suppoting, PM6)**

ACMGガイドライン(基本デザイン)では、De novoバリエーションの母性・父性が未確認の場合は「PM6」、父性および母性が確認済みの場合は「PS2」が適用される。本ガイドラインでは、難聴(SNHL)ガイドラインに従い、さらに表現型/遺伝型の特異性の高さに重みづけを行ったポイント制を採用し、さらに発端者の数に応じてポイントを加算することができる(図4)。

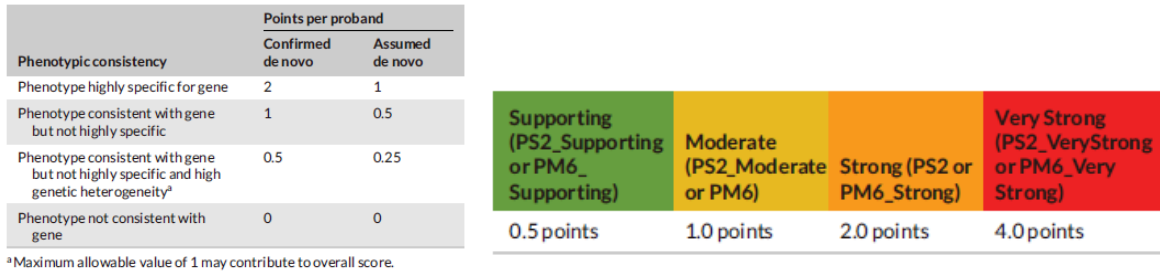


図4 難聴(SNHL)ACMGガイドラインにおけるDe novoバリエーションの評価法

Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation on guidelines for genetic hearing loss. Hum Mutat 2018;39:1593-1613.より転載

### Allelic data (PM3, BS2)

ACMGガイドライン(基本デザイン)では潜在性遺伝性疾患の場合、評価対象バリエーションの対立アレル上に病的バリエーションが同定された場合(つまり複合ヘテロ接合体になる)、moderate evidenceとなる。本ガイドラインでは、難聴(SNHL)ガイドラインに従い、同定された病的バリエーションの対立アレル情報(Phase情報)の有無や病的バリエーションが同定された発端者の数(=家数)に応じて異なるポイントが付与されるシステムを用いる。さらに、評価対象バリエーションがホモ接合体である場合も、家族歴によって異なったポイントが付与され、最終的にポイントの合算でエビデンスの強度が決まる(図5)。但し、BS2において、成人発症が想定される表現型もしくは遺伝子やバリエーションの場合は同項目は該当しない。

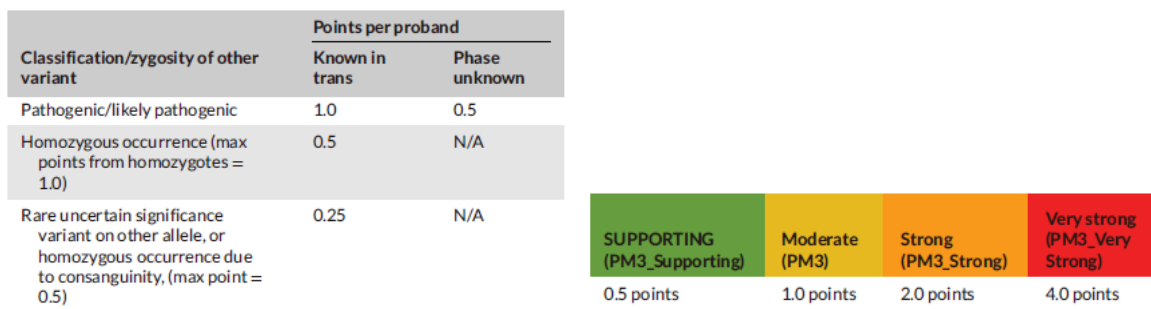


図5 難聴(SNHL)ACMGガイドラインの対立アレル上の病的潜在性バリエーションの評価法

Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation on guidelines for genetic hearing loss. Hum Mutat 2018;39:1593-1613.より転載

**Phenotypic data (PP4, BP5)**

ACMGガイドライン(基本デザイン)では、特異的な表現型を示す疾患が単一の責任遺伝子に起因する場合、その表現型に一致する遺伝子にバリエントが同定された場合、supporting evidenceと考える。本ガイドラインでは、特異的な表現型を単一の責任遺伝子と限定せず、以下の遺伝子と表現型の関連性がエビデンスに相当すると定義した。

- SAG/GRK1とOguchi disease: prominent golden reflex seen circumferentially
- CYP4V2とBietti crystalline corneoretinal dystrophy: Presence of crystalline deposits diffusely scattered throughout the fundus
- NR2E3とEnhanced S-cone syndrome: Pathognomonic electrophysiological features (slow rod-like response that appears similar in waveform under both scotopic and photopic conditions )

**Reputable source (PP5, BP6)**

ACMGガイドライン(基本デザイン)では、評価対象バリエントが信頼できるソース(reputable source)により、過去に病原性ありと報告されている場合、supporting evidenceに相当すると考える。これに対して、本ガイドラインでは、信頼できるソースにより報告された病的バリエントの定義として、ClinVAR(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)の「criteria provided」に分類され、その評価方法が明記されているものとした。他方で、HMGD(<http://www.hgmd.cf.ac.uk/>)などにおいて、病原性の評価基準が明記されていないバリエントは該当しない。

**さいごに**

近い将来、ゲノム解析技術やデータサイエンスの進歩にけん引されて、ゲノム診断・治療の役割が増大することが予測される。本ガイドラインは、IRDの遺伝学的診断の普及を見据え、本邦のIRDのバリエント評価の効率化と画一化を目的に、日本における遺伝性網膜ジストロフィのバリエント解釈基準を示したものである。しかし、同領域の技術的進歩は目覚ましく、引き続いてガイドラインの定期的な見直しを要すると考えられる。

## 引用文献

1. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-24.
2. Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. *Hum Mutat* 2018;39:1593-1613.
3. 網膜色素変性診療ガイドライン作成ワーキンググループ. 網膜色素変性診療ガイドライン. *日本眼科学会雑誌* 2016;120:846-861.
4. Abou Tayoun AN, Pesaran T, DiStefano MT, et al. Recommendations for interpreting the loss of function PVS1 ACMG/AMP variant criterion. *Hum Mutat* 2018;39:1517-1524.
5. Ioannidis NM, Rothstein JH, Pejaver V, et al. REVEL: An Ensemble Method for Predicting the Pathogenicity of Rare Missense Variants. *Am J Hum Genet* 2016;99:877-885.
6. Xiang J, Peng J, Baxter S, Peng Z. AutoPVS1: An automatic classification tool for PVS1 interpretation of null variants. *Hum Mutat* 2020;41:1488-1498.
7. Desmet FO, Hamroun D, Lalande M, Collod-Beroud G, Claustres M, Beroud C. Human Splicing Finder: an online bioinformatics tool to predict splicing signals. *Nucleic Acids Res* 2009;37:e67.

1 **TITLE PAGE**

2

3 **Title:**

4 **Specification of Variant Interpretation Guidelines for Inherited Retinal Dystrophy**  
5 **in Japan**

6

7 **Running head:**

8 Japanese Inherited Retinal Dystrophy Variant Interpretation Guidelines

9

10 **Authors:**

11 Kaoru Fujinami, MD, PhD,<sup>1</sup>

k.fujinami@ucl.ac.uk

12 Koji M. Nishiguchi, MD, PhD<sup>2\*</sup>

kmn@med.nagoya-u.ac.jp

13 Akio Oishi, MD, PhD<sup>3</sup>

akio.oishi@nagasaki-u.ac.jp.

14 Masato Akiyama, MD, PhD<sup>4</sup>

akiyama.masato.588@m.kyushu-u.ac.jp

15 Yasuhiro Ikeda, MD, PhD<sup>5</sup>

ymocl@med.miyazaki-u.ac.jp

16

17 **\*Corresponding author:**

18 Professor Koji M. Nishiguchi, Department of Ophthalmology, Nagoya University School  
19 of Medicine, 65 Tsurumai, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan; kojinish@med.nagoya-  
20 u.ac.jp.

21

22 **Affiliations:**

23 <sup>1</sup>Laboratory of Visual Physiology, Division of Vision Research, National Institute of  
24 Sensory Organs, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, 152-8902, Tokyo,  
25 Japan.

26 <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Nagoya University Graduate School of Medicine,  
27 Nagoya 466-8550, Japan.

28 <sup>3</sup>Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Graduate School of Biomedical  
29 Sciences, Nagasaki University, Nagasaki, 852-8501, Japan.

30 <sup>4</sup>Department of Ocular Pathology and Imaging Science, Graduate School of Medical  
31 Sciences, Kyushu University, Fukuoka, 812-8582, Japan.

32 <sup>5</sup>Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki  
33 889-1692, Japan.

34

35 **Type: Guideline**

36 **Word count: 2665 words**

37 **Abstract word count: 241 words**

38 **Number of references: 25**

39 **Number of figures: 1**

40 **Number of tables: 10**

41

42 **Funding Information**

43 This study is funded by Research on rare and intractable diseases, Health and Labour  
44 Sciences Research Grants (Grant Number: JPMH23FC1043) from the Ministry of Health,  
45 Labour and Welfare of Japan, and Practical Research Project for Rare / Intractable Disease  
46 (Grant Number: JP23ek0109632) from the Japan Agency for Medical Research and  
47 Development, Japan.

48

49 Role of the Funder/Sponsor: The funding sources had no role in the design and conduct  
50 of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation,  
51 review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for  
52 publication.

53

54

55 **Abstract**

56 The accurate interpretation of sequence variants in inherited retinal dystrophy (IRD) is  
57 vital due to the significant genetic heterogeneity observed in these disorders. To achieve  
58 consistent and accurate diagnoses, it is essential to establish standardized guidelines for  
59 variant interpretation. The American College of Medical Genetics and  
60 Genomics/Association for Molecular Pathology (ACMG/AMP) guidelines for variant  
61 interpretation serve as the global “cross-disease” standard for classifying variants in  
62 Mendelian hereditary disorders. These guidelines propose a systematic approach to  
63 categorize variants into five classes based on various types of evidence, such as  
64 population data, computational data, functional data, and segregation data. However, for  
65 clinical genetic diagnosis and to ensure standardized diagnosis and treatment criteria,  
66 additional specification based on features associated with each disorder are necessary. In  
67 this context, we present a comprehensive framework outlining the newly specified  
68 ACMG/AMP rules tailored explicitly for IRD in the Japanese population. These  
69 guidelines take into account disease frequencies, allele frequencies, and both phenotypic  
70 and genotypic characteristics unique to IRD in the Japanese population. Adjustments  
71 and modifications have been incorporated to reflect the specific requirements of the  
72 population. By incorporating these IRD-specific factors and refining the existing  
73 ACMG/AMP guidelines, we aim to enhance the accuracy and consistency of variant  
74 interpretation in IRD cases, particularly in the Japanese population. These guidelines  
75 serve as a valuable resource for ophthalmologists and clinical geneticists involved in the  
76 diagnosis and treatment of IRD, providing them with a standardized framework to  
77 assess and classify genetic variants.

78 **Keywords:** inherited retinal dystrophy; ACMG/AMP guidelines; genetic diagnosis;  
79 variant interpretation; Japanese.  
80

81 The advent of gene therapy as a potential treatment for inherited retinal dystrophy (IRD),  
82 aimed at targeting the underlying causative gene or disease variant, has sparked global  
83 initiatives to advance precise genetic testing and diagnosis. Accurate genetic testing and  
84 diagnosis have become critical components in improving patient care and making  
85 informed therapeutic decisions. Recognizing the importance of these advancements,  
86 Japan is actively working towards incorporating genetic testing for IRD patients into the  
87 national insurance covered investigation. As part of this broader effort, the "Research on  
88 rare and intractable diseases, Health and Labour Sciences Research Grants," funded by  
89 the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan has been in progress.

90

91 In December 2022, the "Guidelines for Genetic Testing in Inherited Retinal Dystrophy"  
92 were issued by an IRD working group on behalf of the Japanese Retina and Vitreous  
93 Society (available at [https://www.jrvs.jp/guideline/ird\\_rd\\_guideline.pdf](https://www.jrvs.jp/guideline/ird_rd_guideline.pdf)). While these  
94 guidelines represent a significant step towards standardized genetic testing for IRD,  
95 discrepancies in result interpretation among physicians and institutions can still arise,  
96 leading to diagnostic confusion and uncertainty in determining treatment eligibility.  
97 Therefore, it is crucial to establish uniform criteria for identifying the pathological  
98 variants associated with IRD, in order to facilitate the consistent and accurate clinical  
99 application of genetic testing.

100

101 The current American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) guidelines  
102 serve as a commonly employed "cross-disease" standard for interpreting variant  
103 pathogenicity.<sup>1</sup> However, their lack of specificity has resulted in varying assessments of  
104 pathogenicity among different institutions. As a result, there is a need to develop unique

105 criteria that are tailored to the disease specificity and ethnic considerations of IRD. While  
106 the international group, Clinical Genome Resource (ClinGen:  
107 <https://clinicalgenome.org/>), which is responsible for formulating ACMG guidelines and  
108 others, has categorized IRDs into four groups based on disease categories and  
109 pathological variants, specific information pertaining to IRD is yet to be published.

110

111 To bridge these existing gaps, a task force for variant interpretation of IRD in Japan was  
112 formed within the IRD working group with the objective of developing detailed variant  
113 interpretation guidelines specifically tailored for Japanese IRD cases. This task force  
114 adopted the ACMG guidelines as the fundamental framework and incorporated additional  
115 guidelines recognized for their cross-disease specificity.<sup>2</sup> The comprehensive ACMG  
116 guidelines for inherited sensorineural hearing loss (SNHL),<sup>3</sup> which shares certain  
117 similarities with IRD, were referenced during the guideline development process to  
118 ensure alignment with established standards. In instances where certain aspects remained  
119 ambiguous, the task force formulated their own evaluation criteria, taking into  
120 consideration the unique characteristics of the IRD of the Japanese population.

121

122 After conducting two rounds of pilot assessments and incorporating subsequent revisions,  
123 the finalized variant interpretation guidelines in Japanese, titled "Specification of Variant  
124 Interpretation Guidelines for Japanese Inherited Retinal Dystrophy-1<sup>st</sup> draft," have been  
125 published (available at [https://www.jrvs.jp/guideline/ird\\_acmg\\_guideline.pdf](https://www.jrvs.jp/guideline/ird_acmg_guideline.pdf)). These  
126 guidelines offer a comprehensive framework that integrates the fundamental principles of  
127 the ACMG guidelines, specific evaluations tailored to IRD, and considerations for the  
128 unique characteristics of the Japanese population. By combining these elements, the

129 guidelines aim to provide a standardized and comprehensive approach to variant  
130 interpretation in the context of IRD in Japan.

131

132 **Outline**

133 The Specification of Variant Interpretation Guidelines for Japanese Inherited Retinal  
134 Dystrophy is developed based on the established framework of the ACMG guidelines  
135 (**Table 1, Table 2**),<sup>1</sup> which serve as the global standard for interpreting variants across  
136 different diseases. In addition to the ACMG guidelines, specific considerations were  
137 made for IRD by incorporating disease frequencies, allele frequencies, and phenotypic  
138 and genotypic characteristics relevant to IRD. Modifications were implemented to adapt  
139 the ACMG guideline design to the specific context of IRD (**Table 4**), as described below.

140

141 **Summary of specification**

142 We have contributed recommended specification for the ACMG/AMP rules in the  
143 Japanese IRD variant interpretation (J-IRD-VI) guidelines. **Tables 1** and **2** provide a  
144 concise summary of the categories and criteria outlined in the ACMG guideline, along  
145 with the corresponding criteria for verdict assessment.<sup>1</sup> These tables serve as a  
146 comprehensive reference for guiding the interpretation of genetic variants associated  
147 with Mendelian inherited diseases, in accordance with the ACMG guidelines. Notably,  
148 the sensorineural hearing loss (SNHL) expert panel has also provided specifications for  
149 21 ACMG/AMP rules (**Table 3**), aiming to establish standardized guidelines for the  
150 clinical application of variant interpretation.<sup>3</sup>

151

152 We recommended specifications for 18ACMG/AMP rules (**Table 4**). Four rules had  
153 general recommendations on the application of the rule (PM5, PP3, BS4, BP4, BP7).  
154 Six rules had gene or disease-based specifications (PS3, PM1, PM2, PP4, BA1, BS4).  
155 Six rules had strength-level specifications (PVS1, PS2, PM3, PM5, PM6, PP1). Two  
156 rules had both gene/disease-based specifications and strength-level specifications (BS1,  
157 BS2). No changes were recommended for seven rules (PS1, PS4, PM4, BS3, BP2, BP3,  
158 and BP5), and two rules were considered not applicable (PP2, BP1).

159

160 **Detailed specifications**

161 **Population database (BA1, BS1, PM2)**

162 The thresholds for estimated allele frequency vary depending on the summed  
163 prevalence of monogenic diseases and the inheritance pattern, including autosomal  
164 dominant (AD), autosomal recessive (AR), and X-linked inheritance. The estimated  
165 disease prevalence of IRD in Japan is approximately 1 in 4,000 to 8,000 live births. This  
166 prevalence is lower compared to that of SNHL, which is estimated to occur in 1 in 300-  
167 500 live births.<sup>3</sup>

168

169 For the pathogenicity classification criteria, the J-IRD-VI guidelines define allele  
170 frequencies of <0.00001 for AD-IRD and <0.00002 for AR-IRD as the thresholds for  
171 the PM2 criterion. For the BA1 criterion, the allele frequency threshold is >0.0003 for  
172 AD-IRD and >0.001 for AR-IRD.

173

174 It is important to note that despite these thresholds, there have been reports of  
175 pathological variants with high allele frequencies (e.g.  
176 NM\_001142800.2(EYS):c.2528G>A (p.Gly843Glu)).<sup>4-7</sup> Therefore, variants that have

177 sufficient evidence established under other criteria may be excluded from further  
178 consideration based on allele frequency alone. Additionally, the frequency of the  
179 underlying disease can vary significantly depending on the specific phenotype and gene  
180 involved.

181

182 To reference global allele frequencies, the gnomAD database  
183 (<https://gnomad.broadinstitute.org/>) is utilized. Additionally, for calculating Japanese-  
184 specific allele frequencies, the HGVD (Human Genetic Variation Database,  
185 <https://www.hgvd.genome.med.kyoto-u.ac.jp/>) and TommoJPN (Tohoku Medical  
186 Megabank Organization, <https://www.megabank.tohoku.ac.jp/>) databases are used.

187

188 The criteria for this item are considered met when the respective databases satisfy the  
189 specified threshold conditions.

190

191 **Loss of function variants (PVS1, PVS1\_Strong, PVS1\_Moderate,**  
192 **PVS1\_Supporting)**

193 The determination of loss of function (LOF) variants in the J-IRD-VI guidelines is  
194 guided by a flowchart that is based on the Recommendations for interpreting the LOF

195 PVS1 ACMG/AMP variant criterion. **(Figure 1)**.<sup>2</sup> The strength of evidence for LOF  
196 variants may vary depending on the specific type of variant and the presence or absence  
197 of residual protein.

198

199 For splice site variants, the canonical splice site (+/- 2bp) is primarily considered.

200 However, other splice site variants can be evaluated if there is functional and other

201 evidence supporting their impact on splicing. The inclusion of functional and other

202 evidence allows for a comprehensive assessment of the variant's effect on splice site

203 functionality. Detailed predicted and observed impact on splicing and recommendations

204 have been recently published by the ClinGen Sequence Variant Interpretation (SVI)

205 Splicing Subgroup.<sup>8</sup>

206

207 **Variants affecting the same acid residue (PS1, PM5)**

208 The ACMG guidelines assign strong evidence of pathogenicity (PS1) or moderate

209 evidence (PM5) when established pathological variants are found at the same amino

210 acid residue.<sup>1</sup>

211

212 While the strength level for PS1 remains unchanged, the evaluation method of the J-

213 IRD-VI guidelines for PM5 includes variants that were previously classified as "likely  
214 pathogenic" or "variant of unknown significance (VUS)." To incorporate these variants,  
215 one VUS will be assigned 0.5 points, and one pathogenic/likely pathogenic variant will  
216 be assigned 1.0 points.

217

218 The total score of 0.5 points represents supporting evidence, while a score of 1.0 or  
219 more indicates moderate evidence.

220

221 Additionally, evolutionary conservation is a crucial factor in the evaluation process.

222 Regions with a notably low evolutionary conservation score, below 0.3 (as determined

223 by resources like UCSC, phylo P, phast cons, etc.: <https://genome.ucsc.edu/>), will not be

224 considered for pathogenicity; while, detailed calibration of PhyloP for missense variant

225 pathogenicity classification and ClinGen recommendations has been recently

226 published.<sup>9</sup>

227

### 228 **Computational predictive tools (PP3, BP4, BP7)**

229 The ACMG guidelines include multiple prediction software for variant evaluation.<sup>1</sup>

230 However, for the evaluation of missense variants in accordance with the guidelines for

231 SNHL, the REVEL (Rare Exome Variant Ensemble Learner) tool, which provides  
232 comprehensive evaluation, is adopted.<sup>3</sup>  
233

234 The cutoff value for the REVEL score follows previous reports, with a score of 0.15 or  
235 less considered as supporting evidence (BP4), and a score of 0.7 or higher considered as  
236 strong evidence (PP3).<sup>10</sup> Detailed calibration of REVEL scores for missense variant  
237 pathogenicity classification and ClinGen recommendations for PP3/BP4 criteria has  
238 been recently published.<sup>9</sup>  
239

240 For the prediction of splice site changes, a comprehensive assessment is made when any  
241 of the following three software criteria are met: MaxEntScan  
242 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/>) with a score (diff) greater than 3,<sup>11</sup> Human  
243 Splice Finder (<http://umd.be/Redirect.html>), or Splicing AI  
244 (<https://asia.ensembl.org/index.html>) with a score (delta) greater than 0.8 (high  
245 precision). These criteria provide evidence to support the prediction of splice site  
246 changes. Detailed predicted and observed impact on splicing and recommendations  
247 have been recently published by the ClinGen SVI Splicing Subgroup.<sup>8</sup>  
248

249 **Functional studies (PS3, BS3)**

250 Transgenic animal models that demonstrate the reproduction of the retinal phenotype  
251 (phenocopy) associated with a specific gene variant are considered strong evidence.

252 Functional analysis using established experimental systems, such as mini gene assays or  
253 zebrafish models, can provide valuable insights into gene function. If such functional  
254 analysis demonstrates that a variant leads to a change in gene function, it is considered  
255 moderate evidence in support of its pathogenicity.

256

257 **Mutational hot spots or functional domains (PM1)**

258 In the context of manifest AD retinitis pigmentosa (AD-RP), amino acids 650-780 of  
259 the RP1 gene have been identified as mutational hot spots.<sup>12,13</sup> Similarly, in the case of  
260 manifest IRD (AD-IRD), amino acids 39-99 of the CRX gene are recognized as  
261 mutational hot spots.<sup>14-16</sup>

262

263 Furthermore, in the case of AD-IRD, amino acids 123-265 of the PRPH2 gene, which  
264 constitute the D2 loop, are considered to be a functional domain within this  
265 category.<sup>17,18</sup>

266

267 **Segregation data (PP1, PP1\_moderate, PP1\_strong, BS4)**

268 Intrafamilial co-segregation data is evaluated based on the guidelines for SNHL, which  
269 differentiate between AD and AR inheritance (**Tables 5 and 6**).<sup>19</sup>

270

271 The evidence is weighted according to the guidelines, taking into account the phenotype  
272 (the observed clinical manifestation) within a given family. Three levels of evidence are  
273 established based on the number and likelihood of consanguineous matches between the  
274 phenotype and genotype.

275

276 However, it is important to note that the BS4 criterion does not apply to phenotypes,  
277 genes, or variants that are expected to manifest in adulthood. The focus is on the  
278 evaluation of co-segregation data for early-onset or pediatric-onset diseases rather than  
279 adult-onset conditions.

280

281 **De novo occurrence (PS2, PS2\_very strong, PS2\_moderate, PS2\_supporting, PM6)**

282 In the ACMG guidelines, when the maternity and paternity of a de novo variant are  
283 unconfirmed, the "PM6" criterion is applied.<sup>1</sup> However, if the paternity and maternity  
284 have been confirmed, the "PS2" criterion is applicable for the J-IRD-VI guidelines

285 (Table 7).

286

287 In the SNHL guidelines, a weighted point system is employed to account for  
288 phenotypic/genotypic specificity. Furthermore, additional points can be added based on  
289 the number of originators involved in the inheritance pattern (Table 8).

290

291 **Allelic data (PM3, BS2)**

292 In the ACMG guidelines, a moderate evidence is defined as an allelic variant of the  
293 variant under evaluation in the case of a latent genetic disease.<sup>1</sup> For AR-IRD, the  
294 identification of a pathogenic variant at the allele of the variant under evaluation (i.e.,  
295 compound heterozygosity) is considered a moderate evidence.

296

297 The SNHL guidelines provide specific criteria for variant evaluation. These guidelines  
298 consider the presence or absence of allele information (phase information) for the  
299 identified pathological variant and the number of originators (i.e., family members) for  
300 whom the pathological variant has been identified. Points are assigned based on this  
301 information. If the variant under evaluation is homozygous, points are assigned  
302 according to family history. The strength of the evidence is determined by the

303 cumulative points (**Tables 9 and 10**).

304

305 However, in the BS2 criterion, if the phenotype, gene, or variant is expected to manifest  
306 in adulthood or cause adult-onset disease, the same item is not applicable for evaluation  
307 purposes.

308

309 **Phenotypic data (PP4, BP5)**

310 The ACMG guidelines define a gene as providing supporting evidence when a specific  
311 phenotype is associated with a disease caused by a single responsible gene, and a  
312 variant is identified in that gene that matches the phenotype.<sup>1</sup> These J-IRD-VI  
313 guidelines do not limit the specific phenotype to a single responsible gene but considers  
314 certain genes to provide evidence of a phenotypic association.

315

316 Examples of gene-phenotype associations considered as supporting evidence include:

317 (1) SAG/GRK1 and Oguchi disease: Presence of a prominent golden reflex seen  
318 circumferentially and an electronegative waveform with a severely reduced b-wave and milder  
319 reduction of the a-wave in dark-adapted bright flash electroretinogram.<sup>20,21</sup>

320 (2) CYP4V2 and Bietti crystalline corneoretinal dystrophy: Presence of diffuse crystalline

321 deposits scattered throughout the retina, followed by the progressive atrophy of the retinal  
322 pigment epithelium (RPE), choriocapillaris, and neuroretina.<sup>22</sup>

323 (3) NR2E3 and Enhanced S-cone syndrome: Pathognomonic electrophysiological features,  
324 such as a slow rod-like response that appears similar in waveform under both scotopic and  
325 photopic conditions.<sup>23,24</sup>

326

327 These associations between specific genes and phenotypes are considered as supporting  
328 evidence in the evaluation process.

329

330 **Reputable source (PP5, BP6)**

331 In the ACMG guidelines, if a variant under evaluation has been previously reported as  
332 pathogenic by a reputable source, it is considered supporting evidence.<sup>1</sup> Specifically, the

333 J-IRD-VI guidelines define a pathological variant as one that has been reported by a  
334 reliable source and meets the evaluation criteria provided in ClinVar

335 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>).

336

337 However, variants that are reported in sources such as HMGD

338 (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/>) where the criteria for evaluating pathogenicity are not

339 specified are not applicable for the J-IRD-VI guidelines.

340

341 **Discussions**

342 The "Specification of Variant Interpretation Guidelines for Japanese Inherited Retinal  
343 Dystrophy" provides detailed specifications for interpreting genetic variants in Japanese  
344 patients with IRD. These guidelines play a critical role in ensuring accurate diagnosis  
345 and treatment decisions by offering standardized criteria. By integrating the ACMG  
346 framework and incorporating disease-specific considerations and ethnic factors unique  
347 to the Japanese population, these guidelines address the specific challenge associated  
348 with IRD in Japan.

349

350 The guidelines cover various aspects of variant interpretation, including the utilization  
351 of population databases, assessment of LOF variants, analysis of amino acid residue  
352 impact, application of computational predictive tools, consideration of functional  
353 studies, identification of mutational hotspots, evaluation of segregation data, assessment  
354 of de novo occurrences, analysis of allelic data, utilization of phenotypic information,  
355 and reliance on reputable sources. This comprehensive approach ensures that all  
356 relevant factors are considered during the variant interpretation process, leading to  
357 consistent and accurate results.

358

359 However, the guidelines also have certain limitations that should be addressed. One  
360 limitation is the lack of gene/disease-specific information, such as prevalence, allele  
361 frequency, functional assessment, mutational hotspots, allelic data, and phenotypic data.  
362 These missing data points could significantly enhance the quality and specificity of the  
363 guidelines. To overcome this limitation, efforts should be made to gather and store  
364 detailed data for specific genes and diseases, allowing for more precise variant  
365 interpretation and better-informed treatment decisions.

366

367 Periodic revisions of the guidelines will be necessary to keep pace with the rapid  
368 advancements in genome analysis technology and data science. The field of genomic  
369 diagnosis and treatment is continually evolving, and as new knowledge and  
370 technologies emerge, the guidelines must be updated to reflect the latest standards and  
371 practices. In fact, the ACMG guidelines themselves are currently undergoing a revision  
372 process, highlighting the need for ongoing refinement and improvement.

373

374 Another important consideration is the availability of experimental data to support  
375 variant interpretation. While the guidelines emphasize the utilization of reputable  
376 sources and databases, there is a need for robust experimental studies and in silico

377 molecular genetic analyses to improve the accuracy of clinical effect and pathogenicity  
378 assessment for each variant. Access to comprehensive experimental data would  
379 strengthen the guidelines and enhance their clinical utility.

380

381 Looking ahead, the role of genomic diagnosis and treatment is expected to expand as  
382 genome analysis technology and data science continue to advance. These guidelines aim  
383 to optimize the efficiency and uniformity of variant evaluation in IRD, with the ultimate  
384 goal of widespread genetic diagnosis for IRD patients in Japan.

385 **Acknowledgements:**

386 We express our gratitude to the working group for inherited retinal dystrophy,  
387 representing the Japanese Retina and Vitreous Society, for their valuable contributions  
388 to the development of the Japanese inherited retinal dystrophy variant interpretation  
389 guidelines. Their dedication and expertise have played a significant role in advancing  
390 the field of genetic testing and diagnosis for inherited retinal dystrophy in Japan.

391

392 Yoshihiro Hotta, Department of Ophthalmology, Hamamatsu University School of  
393 Medicine, Shizuoka, Japan

394 Hiroyuki Kondo, Department of Ophthalmology, University of Occupational and  
395 Environmental Health, Fukuoka, Japan

396 Akiko Maeda, Department of Ophthalmology, Kobe City Eye Hospital, Hyogo, Japan.

397 Masahiro Miyake, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan.

398 Mineo Kondo, Department of Ophthalmology, Mie University Graduate School of  
399 Medicine, Mie, Japan.

400 Taiji Sakamoto, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental  
401 Sciences, Kagoshima, Japan.

402

403

404 **Figure Legends**

405 **Figure 1. Evaluating of loss of function variants (PVS1 workflow)**

406 NMD, nonsense-mediated decay; LOF, loss of function.

407 This diagram has been modified for the specific purpose of the Japanese inherited retinal  
408 dystrophy variant interpretation (J-IRD-VI) guidelines, taking into account the previous  
409 publication as a foundation.

410 Abou Tayoun AN, Pesaran T, DiStefano MT, et al. Recommendations for interpreting the  
411 loss of function PVS1 ACMG/AMP variant criterion. *Hum Mutat* 2018;39:1517-1524.

412 Modified for the purpose.

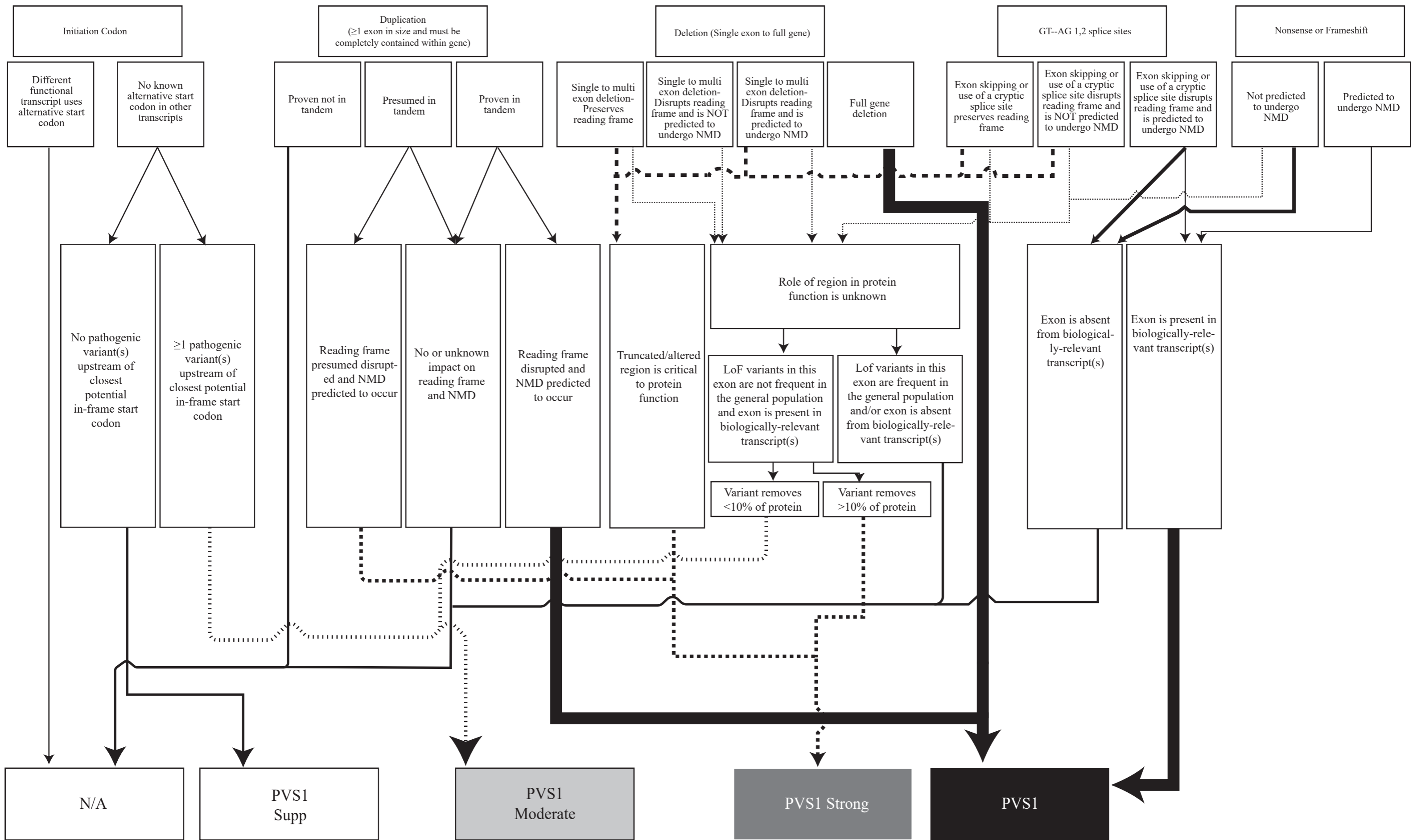
413

414 **REFERENCES**

- 415 1. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of  
416 sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical  
417 Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* May  
418 2015;17(5):405-24. doi:10.1038/gim.2015.30
- 419 2. Abou Tayoun AN, Pesaran T, DiStefano MT, et al. Recommendations for interpreting  
420 the loss of function PVS1 ACMG/AMP variant criterion. *Hum Mutat.* Nov 2018;39(11):1517-  
421 1524. doi:10.1002/humu.23626
- 422 3. Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP  
423 variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. *Hum Mutat.* Nov 2018;39(11):1593-  
424 1613. doi:10.1002/humu.23630
- 425 4. Iwanami M, Oishi A, Ogino K, et al. Five major sequence variants and copy number  
426 variants in the EYS gene account for one-third of Japanese patients with autosomal recessive and  
427 simplex retinitis pigmentosa. *Mol Vis.* 2019;25:766-779.
- 428 5. Nishiguchi KM, Miya F, Mori Y, et al. A hypomorphic variant in EYS detected by  
429 genome-wide association study contributes toward retinitis pigmentosa. *Commun Biol.* Jan 29  
430 2021;4(1):140. doi:10.1038/s42003-021-01662-9
- 431 6. Numa S, Oishi A, Higasa K, et al. EYS is a major gene involved in retinitis pigmentosa  
432 in Japan: genetic landscapes revealed by stepwise genetic screening. *Sci Rep.* Nov 27  
433 2020;10(1):20770. doi:10.1038/s41598-020-77558-1
- 434 7. Yang L, Fujinami K, Ueno S, et al. Genetic Spectrum of EYS-associated Retinal Disease  
435 in a Large Japanese Cohort: Identification of Disease-associated Variants with Relatively High  
436 Allele Frequency. *Sci Rep.* Mar 26 2020;10(1):5497. doi:10.1038/s41598-020-62119-3
- 437 8. Walker LC, Hoya M, Wiggins GAR, et al. Using the ACMG/AMP framework to capture  
438 evidence related to predicted and observed impact on splicing: Recommendations from the  
439 ClinGen SVI Splicing Subgroup. *Am J Hum Genet.* Jul 6 2023;110(7):1046-1067.  
440 doi:10.1016/j.ajhg.2023.06.002
- 441 9. Pejaver V, Byrne AB, Feng BJ, et al. Calibration of computational tools for missense  
442 variant pathogenicity classification and ClinGen recommendations for PP3/BP4 criteria. *Am J*  
443 *Hum Genet.* Dec 1 2022;109(12):2163-2177. doi:10.1016/j.ajhg.2022.10.013
- 444 10. Ioannidis NM, Rothstein JH, Pejaver V, et al. REVEL: An Ensemble Method for  
445 Predicting the Pathogenicity of Rare Missense Variants. *Am J Hum Genet.* Oct 6 2016;99(4):877-  
446 885. doi:10.1016/j.ajhg.2016.08.016
- 447 11. Xiang J, Peng J, Baxter S, Peng Z. AutoPVS1: An automatic classification tool for PVS1  
448 interpretation of null variants. *Hum Mutat.* Sep 2020;41(9):1488-1498. doi:10.1002/humu.24051
- 449 12. Verbakel SK, van Huet RAC, den Hollander AI, et al. Macular Dystrophy and Cone-Rod

- 450 Dystrophy Caused by Mutations in the RP1 Gene: Extending the RP1 Disease Spectrum. *Invest*  
451 *Ophthalmol Vis Sci.* Mar 1 2019;60(4):1192-1203. doi:10.1167/iovs.18-26084
- 452 13. Liu Q, Collin RW, Cremers FP, den Hollander AI, van den Born LI, Pierce EA.  
453 Expression of wild-type Rp1 protein in Rp1 knock-in mice rescues the retinal degeneration  
454 phenotype. *PLoS One.* 2012;7(8):e43251. doi:10.1371/journal.pone.0043251
- 455 14. Nishiguchi KM, Kunikata H, Fujita K, et al. Association of CRX genotypes and retinal  
456 phenotypes confounded by variable expressivity and electronegative electroretinogram. *Clin Exp*  
457 *Ophthalmol.* Jul 2020;48(5):644-657. doi:10.1111/ceo.13743
- 458 15. Fujinami-Yokokawa Y, Fujinami K, Kuniyoshi K, et al. Clinical and Genetic  
459 Characteristics of 18 Patients from 13 Japanese Families with CRX-associated retinal disorder:  
460 Identification of Genotype-phenotype Association. *Sci Rep.* Jun 12 2020;10(1):9531.  
461 doi:10.1038/s41598-020-65737-z
- 462 16. Huang L, Xiao X, Li S, et al. CRX variants in cone-rod dystrophy and mutation overview.  
463 *Biochem Biophys Res Commun.* Oct 5 2012;426(4):498-503. doi:10.1016/j.bbrc.2012.08.110
- 464 17. Reeves MJ, Goetz KE, Guan B, et al. Genotype-phenotype associations in a large  
465 PRPH2-related retinopathy cohort. *Hum Mutat.* Sep 2020;41(9):1528-1539.  
466 doi:10.1002/humu.24065
- 467 18. Oishi A, Fujinami K, Mawatari G, et al. Genetic and Phenotypic Landscape of PRPH2-  
468 Associated Retinal Dystrophy in Japan. *Genes (Basel).* Nov 18  
469 2021;12(11)doi:10.3390/genes12111817
- 470 19. Strande NT, Riggs ER, Buchanan AH, et al. Evaluating the Clinical Validity of Gene-  
471 Disease Associations: An Evidence-Based Framework Developed by the Clinical Genome  
472 Resource. *Am J Hum Genet.* Jun 1 2017;100(6):895-906. doi:10.1016/j.ajhg.2017.04.015
- 473 20. Nishiguchi KM, Ikeda Y, Fujita K, et al. Phenotypic Features of Oguchi Disease and  
474 Retinitis Pigmentosa in Patients with S-Antigen Mutations: A Long-Term Follow-up Study.  
475 *Ophthalmology.* Nov 2019;126(11):1557-1566. doi:10.1016/j.ophtha.2019.05.027
- 476 21. Miyake Y, Horiguchi M, Suzuki S, Kondo M, Tanikawa A. Electrophysiological findings  
477 in patients with Oguchi's disease. *Jpn J Ophthalmol.* 1996;40(4):511-9.
- 478 22. Murakami Y, Koyanagi Y, Fukushima M, et al. Genotype and Long-term Clinical Course  
479 of Bietti Crystalline Dystrophy in Korean and Japanese Patients. *Ophthalmol Retina.* Dec  
480 2021;5(12):1269-1279. doi:10.1016/j.oret.2021.02.009
- 481 23. de Carvalho ER, Robson AG, Arno G, Boon CJF, Webster AA, Michaelides M. Enhanced  
482 S-Cone Syndrome: Spectrum of Clinical, Imaging, Electrophysiologic, and Genetic Findings in a  
483 Retrospective Case Series of 56 Patients. *Ophthalmol Retina.* Feb 2021;5(2):195-214.  
484 doi:10.1016/j.oret.2020.07.008
- 485 24. Mears AJ, Kondo M, Swain PK, et al. Nrl is required for rod photoreceptor development.

486 *Nat Genet.* Dec 2001;29(4):447-52. doi:10.1038/ng774  
487



**Table 1. Summary of categories and criteria**

	Categories	Criteria
1	PVS1	Null variant (nonsense, frameshift, canonical $\pm 1$ or 2 splice sites, initiation codon, single or multiexon deletion) in a gene where loss of function (LOF) is a known mechanism of disease.
2	PS1	Same amino acid change as a previously established pathogenic variant regardless of nucleotide change.
3	PS2	De novo (both maternity and paternity confirmed) in a patient with the disease and no family history.
4	PS3	Well-established in vitro or in vivo functional studies supportive of a damaging effect on the gene or gene product.
5	PS4	The prevalence of the variant in affected individuals is significantly increased compared with the prevalence in controls.
6	PM1	Located in a mutational hot spot and/or critical and well-established functional domain (e.g., active site of an enzyme) without benign variation.
7	PM2	Absent from controls (or at extremely low frequency if recessive) in Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project, or Exome Aggregation Consortium.
8	PM3	For recessive disorders, detected in trans with a pathogenic variant
9	PM4	Protein length changes as a result of in-frame deletions/insertions in a non-repeat region or stop-loss variants.
10	PM5	Novel missense change at an amino acid residue where a different missense change determined to be pathogenic has been seen before.

11	PM6	Assumed de novo, but without confirmation of paternity and maternity.
12	PP1	Co-segregation with disease in multiple affected family members in a gene definitively known to cause the disease.
13	PP2	Missense variant in a gene that has a low rate of benign missense variation and in which missens variant is a common mechanism of disease.
14	PP3	Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene or gene product (conservation, evolutionary, splicing impact, etc.)
15	PP4	Patient's phenotype or family history is highly specific for a disease with a single genetic etiology.
16	PP5	Reputable source recently reports variant as pathogenic, but the evidence is not available to the laboratory to perform an independent evaluation.
17	BA1	Allele frequency is >5% in Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project, or Exome Aggregation Consortium.
18	BS1	Allele frequency is greater than expected for disorder.
19	BS2	Observed in a healthy adult individual for a recessive (homozygous), dominant (heterozygous), or X-linked (hemizygous) disorder, with full penetrance expected at an early age.
20	BS3	Well-established in vitro or in vivo functional studies show no damaging effect on protein function or splicing.
21	BS4	Lack of segregation in affected members of a family.
22	BP1	Missense variant in a gene for which primarily truncating variants are known to cause disease.

23	BP2	Observed in trans with a pathogenic variant for a fully penetrant dominant gene/disorder or observed in cis with a pathogenic variant in any inheritance pattern.
24	BP3	In-frame deletions/insertions in a repetitive region without a known function.
25	BP4	Multiple lines of computational evidence suggest no impact on gene or gene product (conservation, evolutionary, splicing impact, etc.)
26	BP5	Variant found in a case with an alternate molecular basis for disease.
27	BP6	Reputable source recently reports variant as benign, but the evidence is not available to the laboratory to perform an independent evaluation.
28	BP7	A synonymous (silent) variant for which splicing prediction algorithms predict no impact to the splice consensus sequence nor the creation of a new splice site AND the nucleotide is not highly conserved.
<p>Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. <i>Genet Med.</i> May 2015;17(5):405-24. Modified for the purpose.</p> <p>Each criterion is weighted as very strong (PVS1), strong (PS1-4), moderate (PM1-6), or supporting (PP1-5), and each benign criterion is weighted as stand-alone (BA1), strong (BS1-4), or supporting (BP1-6).</p>		

**Table 2: Criteria for verdict assessment**

Pathogenic		Criteria
1	Very Strong (PVS1) AND	
	a	≥1 Strong (PS1–PS4) OR
	b	≥2 Moderate (PM1–PM6)
	c	1 Moderate (PM1–PM6) and 1 Supporting (PP1–PP5)
	d	≥2 Supporting (PP1–PP5)
2	≥2 Strong (PS1–PS4)	
3	1 Strong (PS1–PS4) AND	
	a	≥3 Moderate (PM1–PM6)
	b	2 Moderate (PM1–PM6) AND ≥2 Supporting (PP1–PP5)
	c	1 Moderate (PM1–PM6) AND ≥4 Supporting (PP1–PP5)
Likely Pathogenic		Criteria
	1 Very Strong (PVS1) AND 1 Moderate (PM1–PM6)	
	1 Strong (PS1–PS4) AND 1–2 Moderate (PM1–PM6)	
	1 Strong (PS1–PS4) AND ≥2 Supporting (PP1–PP5)	
	≥3 Moderate (PM1–PM6) OR	
	2 Moderate (PM1–PM6) AND ≥2 Supporting (PP1–PP5)	
	1 Moderate (PM1–PM6) AND ≥4 Supporting (PP1–PP5)	
Benign		Criteria

<p>1 Stand-Alone (BA1)  <math>\geq 2</math> Strong (BS1–BS4)</p>
<p>Likely Benign</p>
<p>1 Strong (BS1–BS4) and 1 Supporting (BP1–BP7)  <math>\geq 2</math> Supporting (BP1–BP7)</p>
<p>If the other criteria are not met, or if the criteria for pathological and benign are conflicting, the variant is classified as Uncertain Significance (VUS).</p>
<p>Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. May 2015;17(5):405-24. Modified for the purpose.</p>

**Table 3. Specification for genetic sensorineural hearing loss (SNHL)**

Categories	Contents
PS1, PP3, BS4, BP4, BP5	Establishment of general recommendation rules
PS3, PM1, PM2, PP4, BA1, BS4, BP2	Detailed settings for gene and disease entity
PVS1, PS2, PM3, PM5, PM6, PP1, BS3	Detailed strength level settings
PS4, BS1, BS2	Detailed settings for genes, disease entity, and strength levels
PM4, BP3, BP7,	No changes
PP2, PP5, BP1, BP6	Removed from the criteria
Verdict assessment	Modification
Likely pathogenic	PVS1 and PM2_Supporting = likely pathogenic
Likely benign	BS1 without valid conflicting evidence
Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. Hum Mutat. Nov 2018;39(11):1593-1613.	

**Table 4. Summary of specification for inherited retinal dystrophy in Japan**

Categories	Specifications/applied rules	Comments
1	PVS1 ClinGen SVI Recommendation (PVS1, PVS1 strong/moderate/supporting)	For splice site alteration, canonical splice site (+/-2bp) is the main indication.
2	PS1 No change	No change
3	PS2 SVI Recommendation for De Novo Criteria (PS2 & PM6) - Version 1.1 (Very strong/strong/moderate/supporting)	Indicated when the phenotype and genotype of the parents are identified
4	PS3 Added some identified functional changes as PS3_moderate.	Mini gene assay and zebrafish model studies showing phenocopy (strong) or functional characteristics (moderate) are applicable.
5	PS4 No change	Ancestry matched cohorts (N>20000) are preferred.
6	PM1 No change	RP1 (amino acid 650-780)、 CRX cone-rod homeobox protein (39-99) 、 PRPH2 D2 Loop (123-265)
7	PM2 Allele frequency for recessive diseases<0.00002. Allele frequency for dominant diseases<0.00001.	gnomAD, HGVD, Tommo8.3k JPN
8	PM3 SVI Recommendation for (PM3) - Version 1.1 (moderate)	Pathogenic and likely pathogenic are considered according to the SNHL specification.

9	PM4	No change	Exon that deletes the entire Exon falls under the PVS1 category and is therefore not applicable.
10	PM5	Likely pathogenic variants or VUS are also included in the analysis, using a point system of 0.5 supporting 1.0 moderate, assuming 0.5 for 1 VUS and 1.0 for 1 pathogenic variant.	Partially modified. Higher conservation should be considered.
11	PM6	SVI Recommendation for De Novo Criteria (PS2 & PM6) - Version 1.1 (Very strong/strong/moderate/supporting)	Indicated when the phenotype and genotype of the parents are identified.
12	PP1	Application of SNHL point system (Strong/moderate/supporting)	Indicated when phenotype and genotype are identified
13	PP2	Removal	Removed due to variable gene size, etc.
14	PP3	REVEL scores > 0.7 or damaging splice sight alteration predicted by software.	REVEL, MaxEntScan, Human Splice Finder, Splicing AI.
15	PP4	Modified (definitions for particular genes)	SAG/GRK1, CYP4V2, NR2E3/NRL.
16	PP5	Modified (suggestions for reliable resources)	Peer-reviewed publications, ClinVAR minor (criterion provided).
17	BA1	Allele frequency for recessive diseases>0.01 Allele frequency for dominant diseases>0.0003.	gnomAD, HGVD, Tommo8.3k JPN. Variants for which sufficient evidence has been established for other items may be excluded

18	BS1	Allele frequency for recessive diseases $0.001 < < 0.01$ Allele frequency for dominant diseases $0.0006 < < 0.0003$	gnomAD, HGVD, Tommo8.3k JPN. Variants for which sufficient evidence has been established for other items may be excluded
19	BS2	SVI Recommendation for (PM3) - Version 1.1 (moderate)	Pathogenic and likely pathogenic are considered according to the SNHL specification. Not indicated for adult-onset retinal dystrophies such as RP. Indicated when phenotype and genotype are identified.
20	BS3	No change	Not indicated for adult-onset retinal dystrophies such as RP.
21	BS4	Application of SNHL point system (Strong/moderate/supporting)	
22	BP1	Removal	
23	BP2	No change	
24	BP3	No change	
25	BP4	REVEL scores $< 0.15$ or no damaging splice sight alteration predicted by software	REVEL, MaxEntScan, Human Splice Finder, Splicing AI.
26	BP5	No change	
27	BP6	No change	Peer-reviewed publications, ClinVAR minor (criterion provided).

28	BP7	No splice sight alteration	Mainly for variants +/- 10bp from exon edge, MaxEntScan, Human Splice Finder, and Splicing AI are applied.
----	-----	----------------------------	--

Sequence Variant Interpretation General Recommendations for Using ACMG/AMP Criteria are provided by Clinical Genome Resource (ClinGen): <https://clinicalgenome.org/working-groups/sequence-variant-interpretation/>.

Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. Hum Mutat. Nov 2018;39(11):1593-1613.

Specifications for SNHL was applied/modified for PS2, PM6, PP1, PP2, PP3, BP1, and BP4.

**Table 5. General recommendations for segregation scoring**

	Supporting	Moderate	Strong
Likelihood	4:1	16:1	32:1
LOD Score	0.6	1.2	1.5
Autosomal dominant threshold	2 affected segregations	4 affected segregations	5 affected segregations
Autosomal recessive threshold	See Table 6	See Table 6	See Table 6
Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. <i>Hum Mutat</i> 2018;39:1593-1613.			
Strande NT, Riggs ER, Buchanan AH, et al. Evaluating the Clinical Validity of Gene-Disease Associations: An Evidence-Based Framework Developed by the Clinical Genome Resource. <i>Am J Hum Genet.</i> Jun 1 2017;100(6):895-906.			

**Table 6. Segregation scoring for autosomal recessive diseases**

Table 6. Segregation scoring for autosomal recessive diseases							
	Unaffected recessive segregations						
		0	1	2	3	4	5
Affected segregations	0	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	0.62
	1	0.6	0.73	0.85	0.98	1.1	1.23
	2	1.2	1.33	1.45	1.58	1.7	1.83
	3	1.81	1.93	2.06	2.18	2.31	2.43
	4	2.41	2.53	2.66	2.78	2.91	3.03
	5	3.01	3.14	3.26	3.39	3.51	3.63

Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. Hum Mutat 2018;39:1593-1613.

<b>Table 7. General recommendations for de novo scoring</b>			
Supporting (PS2_Supporting or PM6_Supporting)	Moderate (PS2_Moderate or PM6)	Strong (PS2 or PM6_Strong)	Very Strong (PS2_VeryStrong or PM6_VeryStrong)
0.5 points	1.0 points	2.0 points	4.0 points
Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. Hum Mutat 2018;39:1593-1613.			

**Table 8. Phenotypic consistency for de novo scoring**

Phenotypic consistency	Points per proband	
	Confirmed de novo	Assumed de novo
Phenotype highly specific for gene	2	1
Phenotype consistent with gene but not highly specific	1	0.5
Phenotype consistent with gene but not highly specific and high genetic heterogeneity	0.5	0.25
Phenotype not consistent with gene	0	0

Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. Hum Mutat 2018;39:1593-1613.

<b>Table 9. General recommendations for classification/zygosity of other variant</b>			
Supporting (PM3_Supporting)	Moderate (PM3)	Strong (PM3_Strong)	Very Strong (PM3_VeryStrong)
0.5 points	1.0 points	2.0 points	4.0 points
Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. Hum Mutat 2018;39:1593-1613.			

<b>Table 10. Classification/zygosity of other variant for scoring</b>		
Classification/zygosity of other variant	Points per proband	
	Known in trans	Phase unknown
Pathogenic/Likely pathogenic	1	0.5
Homozygous occurrence (Max points from homozygotes=1.0)	0.5	NA
Rare uncertain significance variant on other allele, or homozygous occurrence due to consanguinity, (max point= 0.5)	0.25	NA

Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. Hum Mutat 2018;39:1593-1613.

**ルクスターナ注**

**適正使用指針**

2023年7月11日

**Table of contents**

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

---

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

## 1 基本情報

### 1.1 本品の名称及び一般名

#### 製品名

ルクスターナ注\*

\*以下、本品と記載する。

#### 国際一般名称 (International Nonproprietary Name)

voretigene neparvovec

#### 一般的名称

ボレチゲン ネパルボベク

### 1.2 効能, 効果又は性能

#### 【効能, 効果又は性能】

両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィー

<効能, 効果又は性能に関連する使用上の注意>

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

### 1.3 用法及び用量又は使用方法

#### 【用法及び用量又は使用方法】

通常,  $1.5 \times 10^{11}$  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 プレドニゾロンの投与方法

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

### 本品の調製及び網膜下投与手順

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

- 1) 凍結された製剤及び専用希釈液を室温にて解凍後、調製し、解凍から4時間以内に投与を完了すること。解凍した製剤及び専用希釈液は再凍結しないこと。
- 2) 手術前に散瞳させてから、十分な麻酔を行い、結膜、角膜及び眼瞼に広域局所抗菌薬を投与すること。
- 3) 投与前に本品の状態を確認し、粒子状物質、濁り及び変色が認められた場合には、本品を投与しないこと。
- 4) 硝子体を切除した後、本品を投与する。本品は上方血管アーケードに沿ったエリアで、中心窩から2mm以上離れた位置に投与することが望ましい。
- 5) 網膜下にブレブ (bleb) が観察されるまで本品をゆっくり少量ずつ投与し、その後続けて合計0.3mLを同様に投与すること。
- 6) 術後は直ちに仰臥位を取らせること。
- 7) 可能な限り仰臥位で24時間安静にするよう患者に指導すること。

(4) 使用後の本品の残液、バイアル及び投与用注射筒等は、感染性廃棄物として、各医療機関の手順に従って密封等を行い、適切に廃棄すること。

## 2 本品の特徴と作用機序

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

ている。AAV2 は、パルボウイルス科に属し、エンベロープを持たない直径約 26 nm の正二十面体ビリオン構造を示す 1 本鎖 DNA (ssDNA) ウイルスで、病原性がなく、ウイルス増殖にはヘルパーウイルス依存性を示す。

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

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

### 3 臨床成績

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

#### 3.1 試験デザイン

##### 3.1.1 301 試験

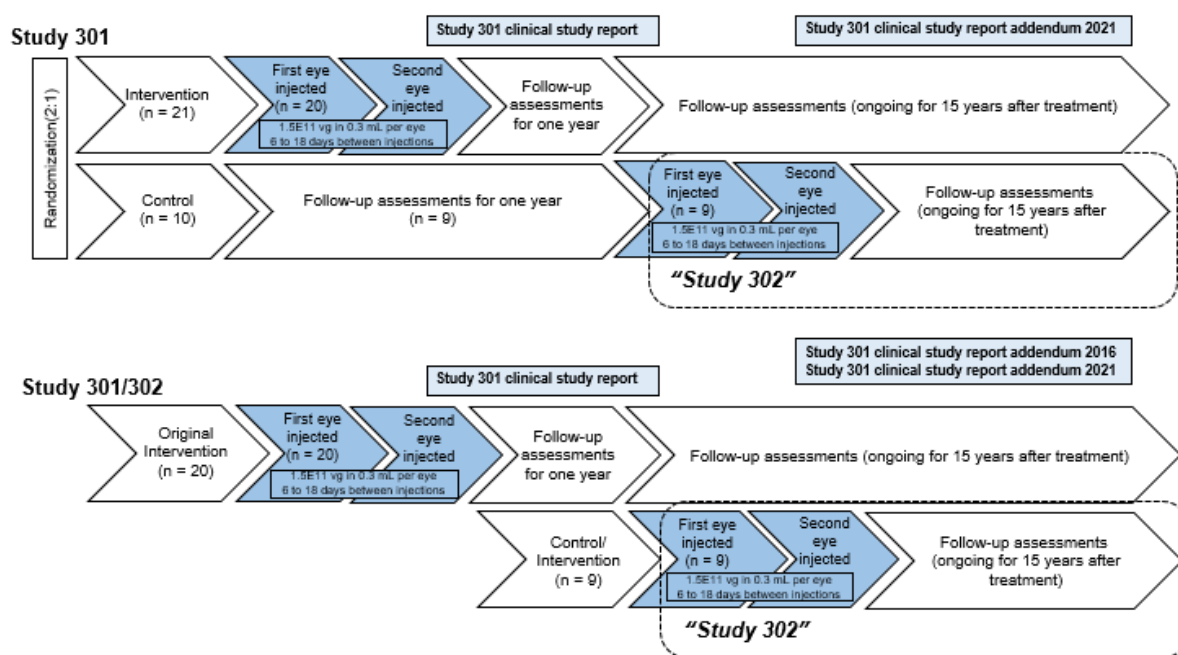
両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者を対象に、本品の有効性及び安全性を評価した、非遮蔽、ランダム化、無治療対照、第 III 相試験である。適格性が確認された被験者を介入群又は対照群に 2 : 1 の比でランダム化した。介入群に割り付けられた被験者には、本品 ( $1.5 \times 10^{11}$  vg/300  $\mu$ L) を両眼に逐次的に網膜下投与した (投与間隔 : 6~18 日)。対照群に割り付けられた被験者は、無治療で 1 年間観察した後、クロスオーバーし、本品 ( $1.5 \times 10^{11}$  vg/300  $\mu$ L) を両眼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

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

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

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

Figure 3-1 301 試験の治験デザインの概略



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

本品網膜下投与後の有効性及び安全性の試験成績を両群併せて示す際には、試験名を「301/302 試験」と示した。

vg = vector genomes

\*：本書では、visit 及び投与群の表記を以下で示した。

Visit の表記：

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

投与群の表記：

301 試験の Year 1B/C まで

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

301/302 試験

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

### 主な選択基準

- CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) 認定検査機関により分子遺伝学的診断が実施され、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異によるレーベル先天黒内障 (LCA) と診断された患者
- 3 歳以上の患者
- 最高矯正視力が 20/60 未満 (両眼) , 又は III4e イソプター (又は相当するもの) で測定した視野がいずれかの経線において 20 度未満 (両眼) に該当する患者
- OCT 又は眼底検査等の非侵襲的方法により、以下のいずれかで定義される十分な生存網膜細胞が確認された患者：
  - 後極内の網膜厚が OCT で 100  $\mu\text{m}$  超
  - 後極部において萎縮又は色素変性のない網膜が 3 乳頭面積以上残存する
  - III4e イソプター (又は相当するもの) による測定で、固視点の 30 度以内の視野が残存している
- MLMT (Multi-luminance Mobility Test) を評価可能な患者 (評価可能の定義は以下のとおり)：
  - スクリーニング時に MLMT を実施し、400 Lux 以下の照度で、Accuracy score が 1 以下であった患者
  - スクリーニング時の 1 Lux の MLMT に 1 度も Pass できなかった患者

### 主な有効性の評価項目

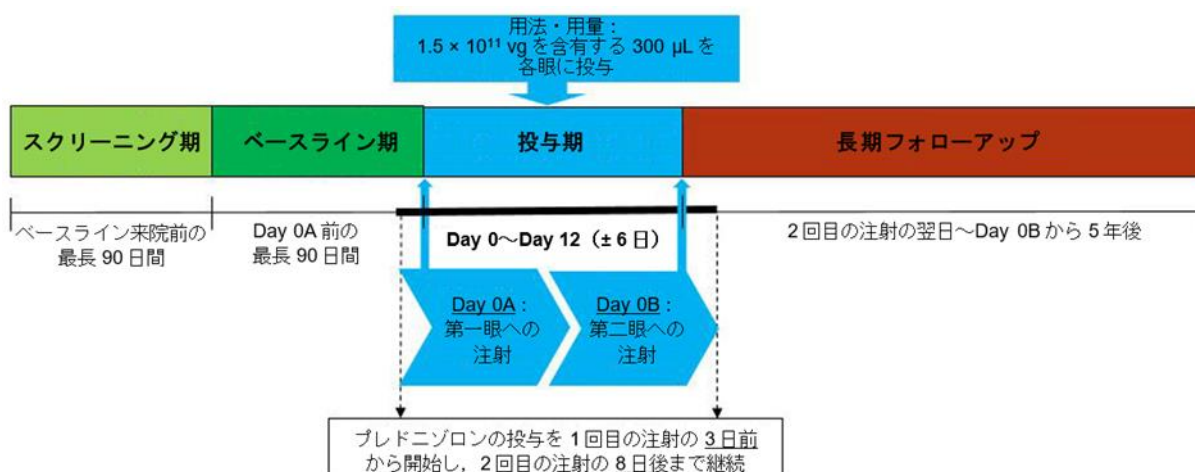
- 主要評価項目：Year 1B/C の両眼 MLMT スコアのベースラインからの平均変化量
- FST (Full-field stimulus test) (両眼平均、視標：白色光) のベースラインからの平均変化量
- 視力 (両眼平均) のベースラインからの平均変化量 (Off-chart 視力に対し、Holladay スケール、Lange スケールを用いて評価)
- 視野 (両眼平均) のベースラインからの平均変化量 (Goldmann 視野計で測定した動的視野、Humphrey 自動視野計で測定した静的視野)

### 3.1.2 A11301 試験

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

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

Figure 3-2 A11301 試験の治験デザインの概略



\*：本書では，visit の表記を以下で示した。

Visit の表記：

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

#### 主な選択基準

- 両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD を有する日本人患者。*RPE65* 遺伝子変異の分子学的診断は，国内の治験依頼者が指定した検査機関で確認しなければならない。
- 4 歳以上の患者。

- 視力（両眼）が 20/60 未満，又は III4e イソプター又はこれに相当するもので測定した視野（両眼）がいずれかの経線において 20 度未満の患者。
- OCT 又は眼底検査等の非侵襲的方法によって，十分な生存網膜細胞が確認される患者。以下のいずれかの条件を満たさなければならない。
  - OCT で測定された後極部の網膜厚が 100  $\mu\text{m}$  を超える
  - 後極部において萎縮又は色素変性のない網膜が 3 乳頭面積以上残存する
  - III4e イソプター又はこれに相当するもので測定した，固視点の 30 度以内の残存視野

### 主な有効性の評価項目

- 主要評価項目：FST（両眼平均，視標：白色光）のベースラインからの平均変化量
- 視野（両眼平均）のベースラインからの平均変化量
  - Goldmann 視野計で測定した動的視野：24 経線の合計度数（視標：III4e，V4e）
  - Humphrey 自動視野計で測定した静的視野：中心窩感度，黄斑閾値
- 視力（両眼平均）のベースラインからの平均変化量：
  - Off-chart 視力の測定結果を Lange スケールで評価（視力チャート上の最大の文字を識別できない被験者では，Off-chart 視力を測定した。）

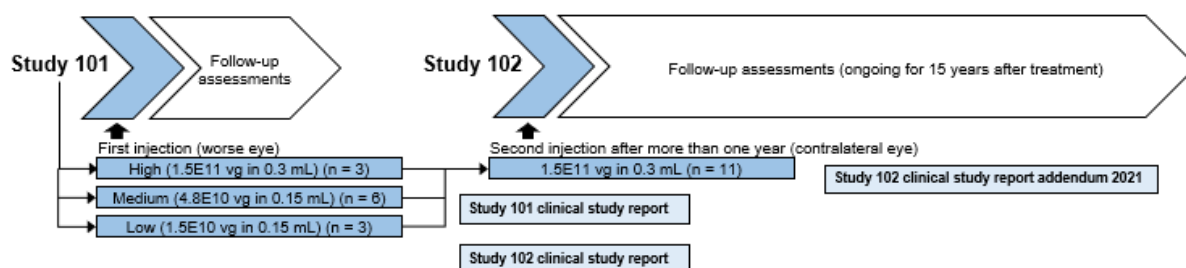
### 3.1.3 101 試験

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

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

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

### Figure 3-3 101 試験，102 試験の治験デザインの概略



vg = vector genomes

### 主な選択基準

- LCA と診断された成人又は小児。
- CLIA 認定検査機関により分子遺伝学的診断が実施され、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による LCA と診断された患者。
- 網膜下投与時の年齢が 8 歳以上の患者。
- 被験眼の視力が 20/160 以下又は視野が 20 度未満の患者。

### 主な有効性の評価項目

- 主要評価項目：有効性の主要評価項目の設定はない。

### 3.1.4 102 試験

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

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

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

### 主な選択基準

- 101 試験で本品を片眼に網膜下投与された患者。
- 視力が光覚弁以上である。

- OCT 又は眼底検査等の非侵襲的方法により、101 試験で本品を未投与の対側眼に以下のいずれかで定義される十分な生存網膜細胞が確認された患者：
  - 後極部の網膜厚が 100  $\mu\text{m}$  超
  - 後極部において萎縮又は色素変性のない網膜が 3 乳頭面積以上残存する
  - 固視点の 50 度以内の視野が残存している

### 主な有効性の評価項目

- 主要評価項目：有効性の主要評価項目の設定はない。

## 3.2 有効性

### 3.2.1 301 試験

#### 両眼 MLMT スコアのベースラインからの平均変化量

- **Year 1B/C (主要評価項目, 301 試験)**

Year 1B/C での両眼 MLMT スコアのベースラインからの平均変化量 (SD) は、介入群 (n = 21) で 1.8 (1.1) , 対照群 (n = 10) で 0.2 (1.0) であった。平均変化量の群間差 (介入群 - 対照群) は 1.6 (95%CI : 0.72, 2.41) であり、群間で有意な差が認められた (p = 0.001, permutation test)。介入群では、対照群と比較して MLMT スコアが平均で 1.6 改善し、臨床的に意味のある改善と考えられる MLMT スコア 1 (照度レベルで 1 段階) を上回った。

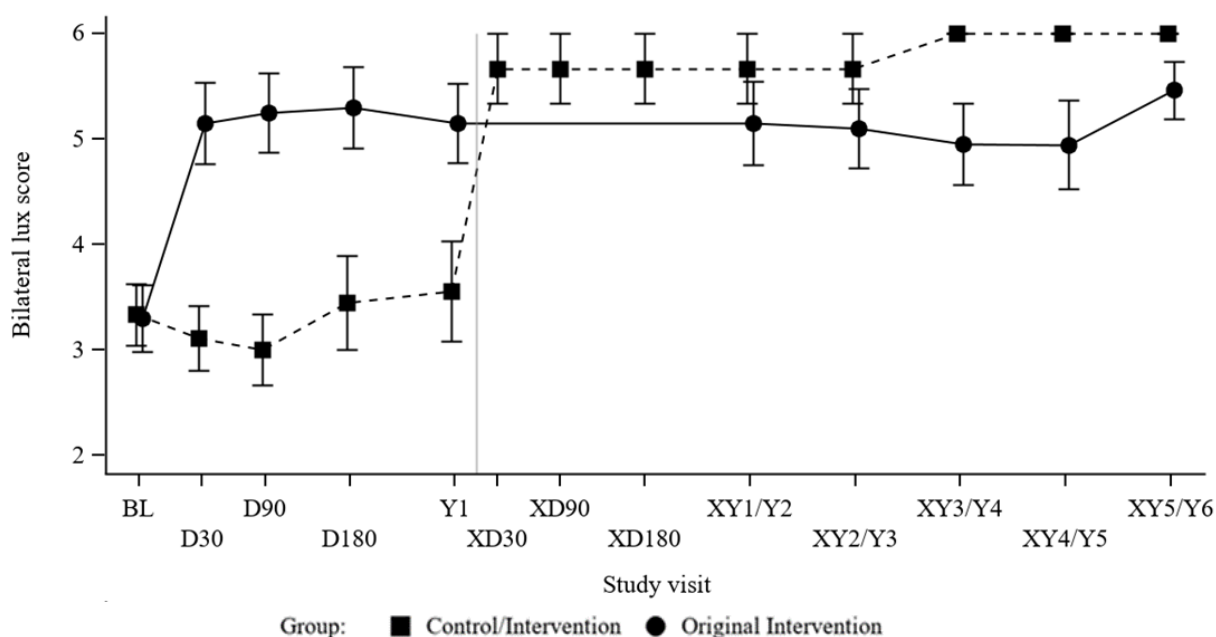
- **投与前ベースラインから承認申請時点の最新のデータカットオフまで (301/302 試験)**

Year 1B における両眼 MLMT スコアの投与前ベースラインからの平均変化量 (SD) は Original 介入群 (n = 20) で 1.9 (1.0) , 対照/介入群 (n = 9) で 2.1 (1.6) であり、両群ともに投与前ベースラインと比較して平均で MLMT スコアが約 2 (照度レベルで 2 段階) 増加 (改善) した。照度レベルで 2 段階の改善は、日常生活において遭遇する広範囲の照度の中で、患者自身が独立して移動できるようになることを示す。たとえば、夜間の屋外の駅や照明が点灯したオフィスの階段といった明所視の照度レベル (50 Lux) から、夜間の屋外駐車場等といった薄明視の照度レベル (4 Lux) の環境下へ患者自身が独立して移動できるようになると考えられる。

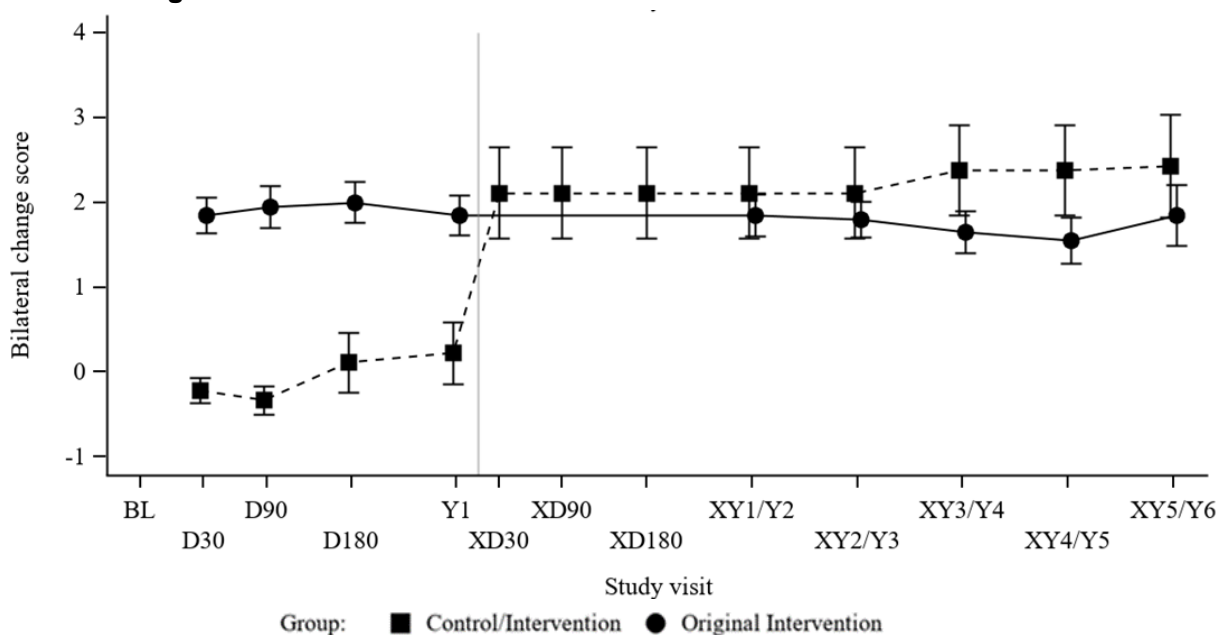
MLMT スコアは、Original 介入群と対照/介入群ともに本品網膜下投与後の Day 30B で改善し、承認申請時点の最新のデータカットオフ時点で、Original 介入群は Year 6B まで、対照/介入群は Year 5B まで効果の持続が認められた (Figure 3-4)。

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

MLMT Score



MLMT Change score from BL



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

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

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

■ : 対照/介入群, ● : Original 介入群

### FST（両眼平均，白色光）のベースラインからの平均変化量

#### ● Year 1B/C（副次評価項目，301 試験）

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

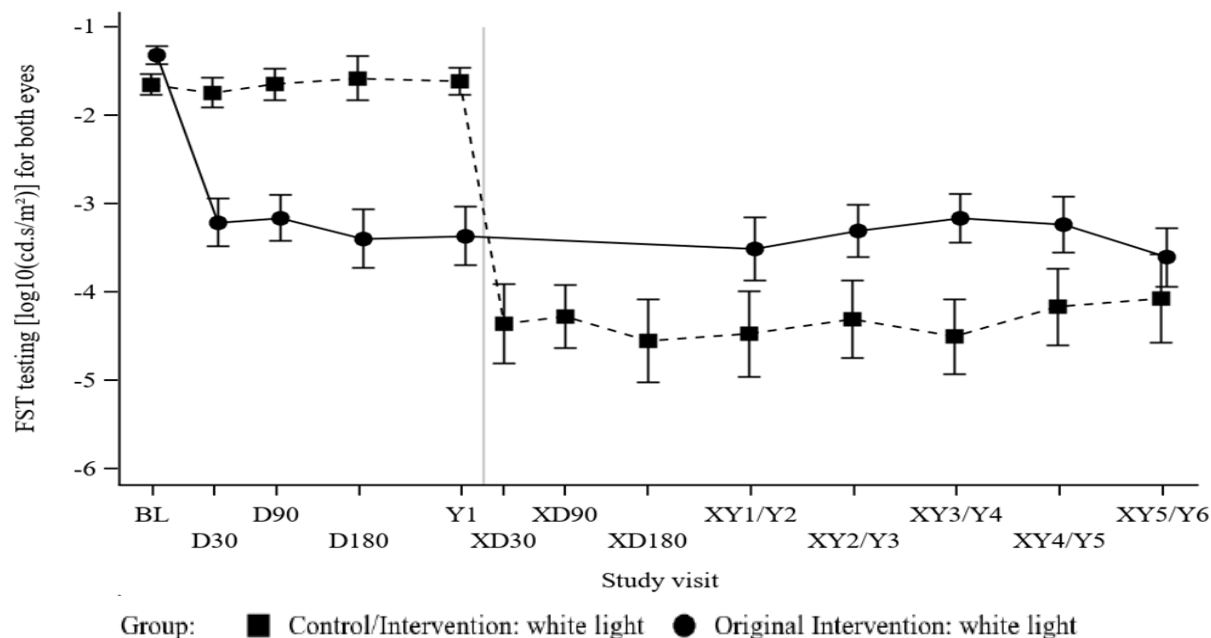
#### ● 投与前ベースラインから承認申請時点の最新のデータカットオフまで（301/302 試験）

Year 1B での FST（両眼平均）の投与前ベースラインからの平均変化量（SD）は，Original 介入群（n = 19）で  $-2.10 (1.58) \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ ，対照/介入群（n = 9）で  $-2.86 (1.49) \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ であった。両群とも本品網膜下投与後の FST の変化は  $2 \log_{10}$  超であり，網膜全体の光感度の 100 倍以上の改善を示した。また，複数回測定した際の変動の範囲内とされる  $0.3 \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ （Klein and Birch 2009, Bittner et al. 2014），及び臨床的に意味のある閾値 [ $1 \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ ]（Russell et al. 2017）を大きく上回った。

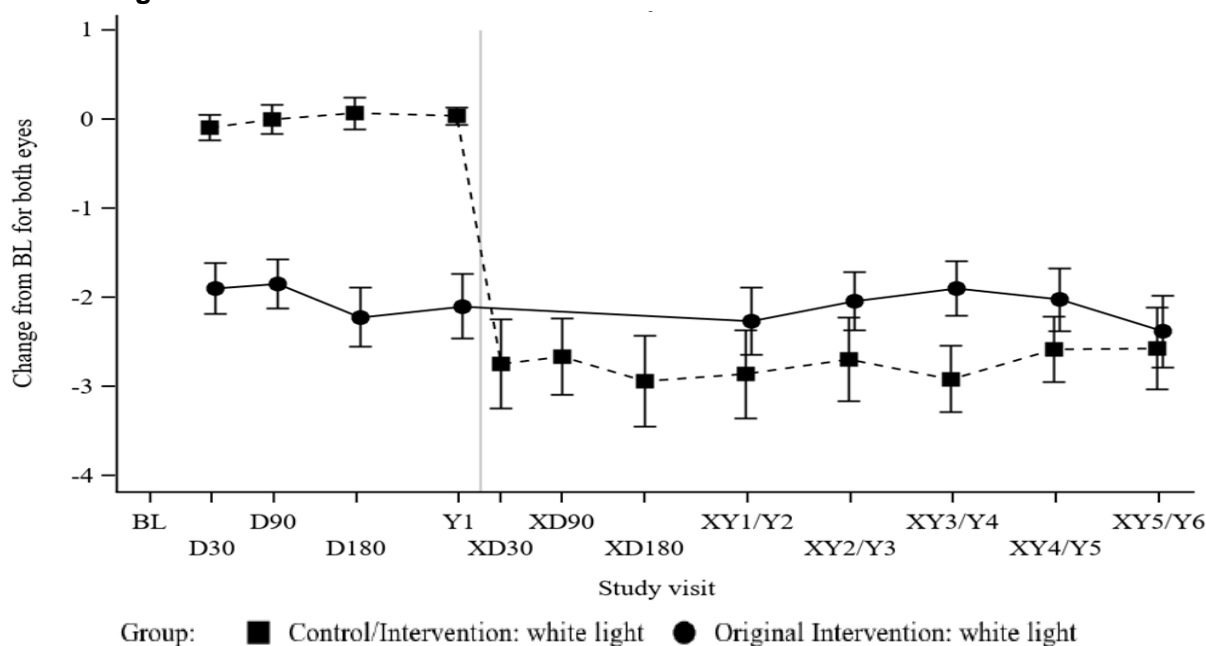
FST の投与前ベースラインからの平均変化量の推移は，両群ともに投与前ベースラインから Day 30B で大きく減少（改善）し，承認申請時点の最新のデータカットオフ時点で，Original 介入群は Year 6B まで，対照/介入群は Year 5B まで効果の持続が認められた（Figure 3-5）。

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

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



FST change from BL



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

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

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

■ : 対照/介入群, ● : Original 介入群

### 視力（両眼平均）のベースラインからの平均変化量

- **Year 1B/C（副次評価項目，301 試験）**

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

Lange スケールで評価した場合の Year 1B/C の視力のベースラインからの平均変化量の群間差（介入群－対照群）は $-0.16$ （ $-0.31, -0.01$ ）logMAR であった（nominal  $p = 0.035$ , repeated measures model）。

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

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

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

### Goldmann 視野計で測定した動的視野（両眼平均）

- **Year 1B/C（その他の評価項目，301 試験）**

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

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

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

### Humphrey 自動視野計で測定した静的視野（両眼平均）

- **Year 1B/C（その他の評価項目，301 試験）**

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

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

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

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

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

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

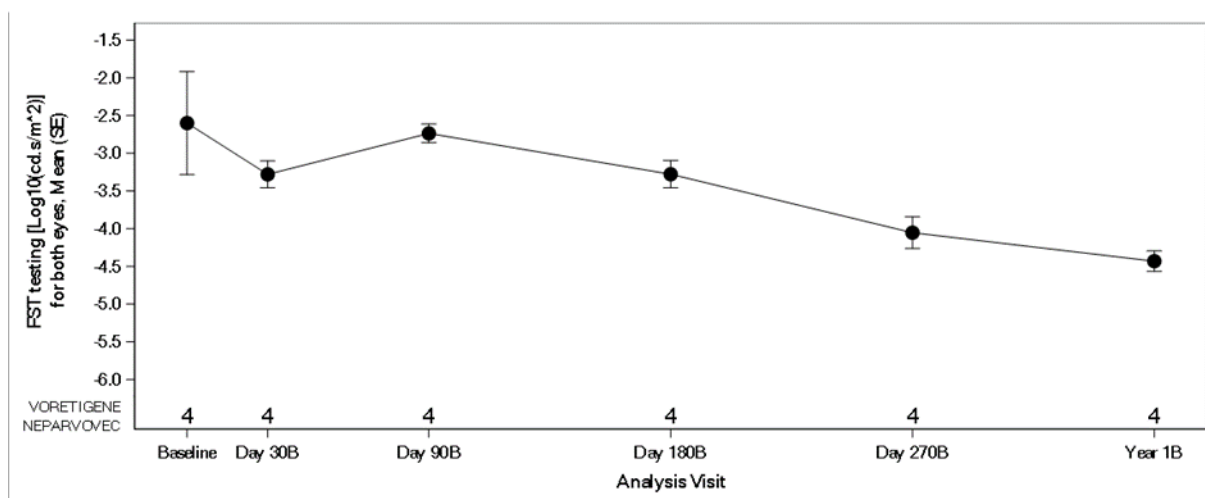
### 3.2.2 A11301 試験 ; データカットオフ : 承認申請時の最新データカットオフ日

#### FST (両眼平均, 白色光) のベースラインからの平均変化量

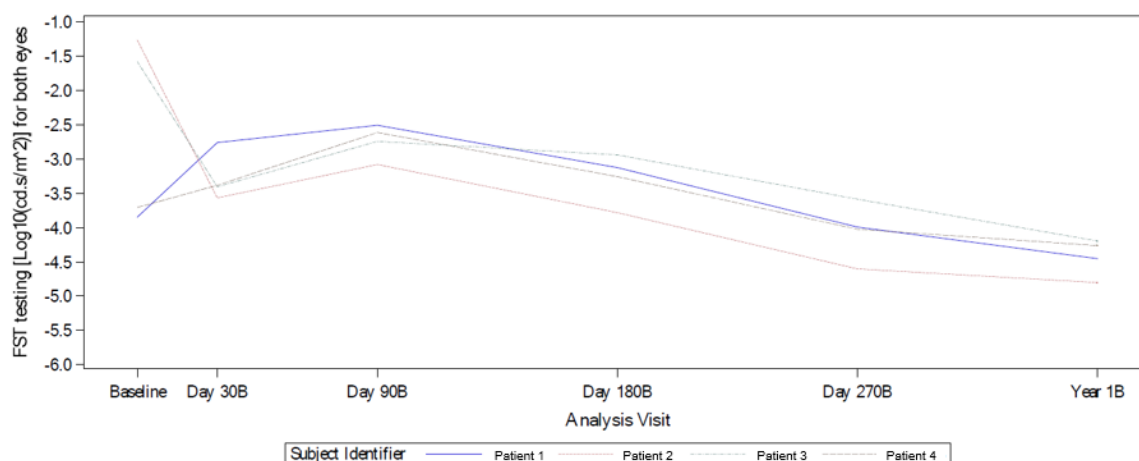
ベースラインの FST の平均値 (範囲) は  $-2.599$  ( $-3.85 \sim -1.26$ )  $\log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$  であった。Year 1B での FST のベースラインからの平均変化量 (範囲) は、 $-1.831$  ( $-3.54 \sim -0.56$ )  $\log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$  であり、ベースラインから減少 (改善) した (Figure 3-6)。

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

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

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

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

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

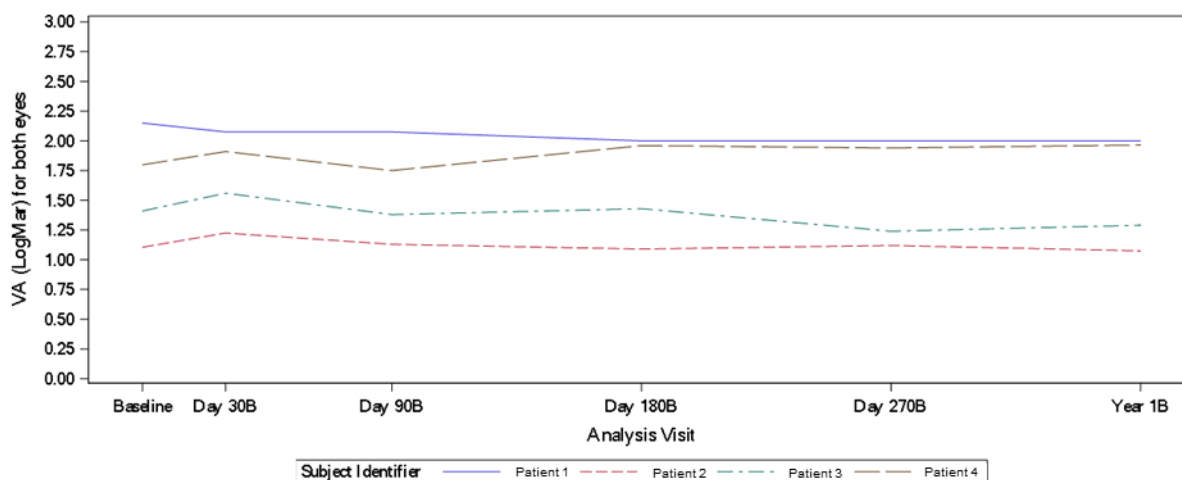
Source : 5.3.5.2-1-A11301 試験 CSR-Figure 14.2-1.1

## 視力

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

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

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



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

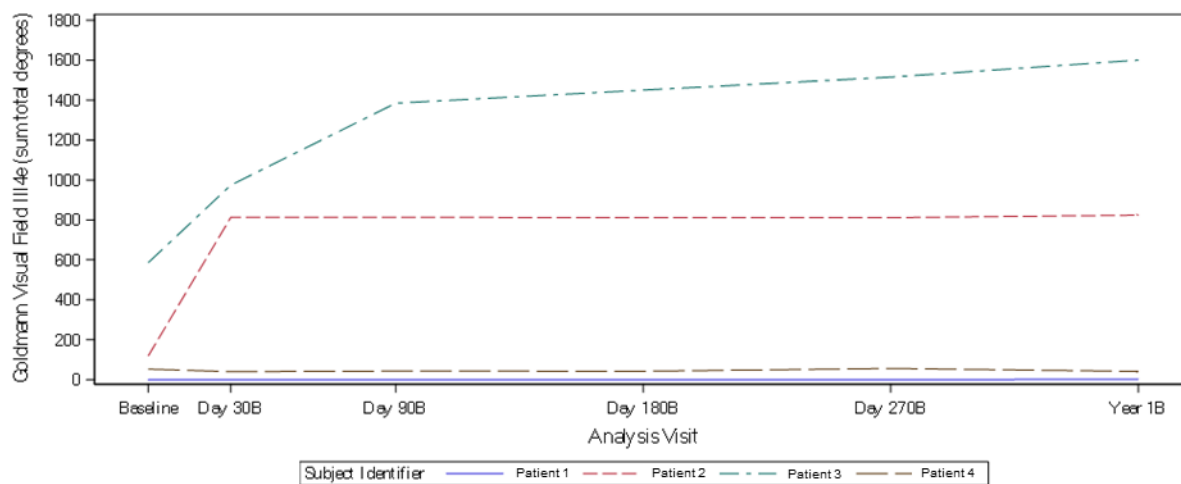
Post-surgical visit data (Day 1A, Day 3A, Day 1B, Day3B, and Day 14B) are not presented in this figure.

### Goldmann 視野計で測定した動的視野 (両眼平均)

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

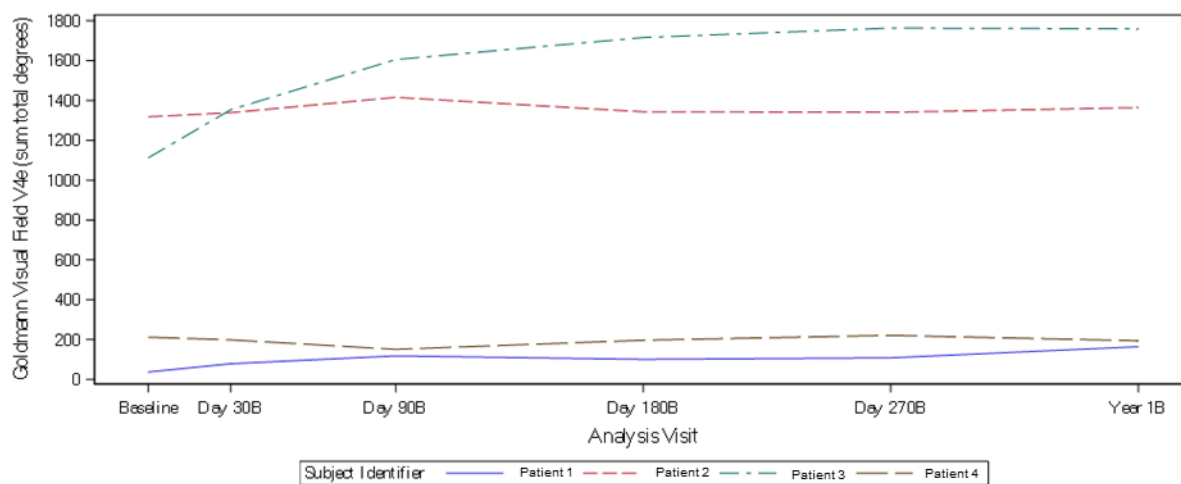
ベースラインの V4e を視標とした 24 経線の合計度数の平均値 (範囲) は 670.0 (38~1318) であった。Year 1B での V4e を視標とした 24 経線の合計度数のベースラインからの平均変化量 (範囲) は、200.5 (-18~647) であった。被験者別では、1 名はベースラインから Year 1B まで変化がみられなかったが、その他 3 名では増加 (改善) した (Figure 3-10)。このうち 2 名はベースラインの時点で 1318 及び 1112 であったが、本品の網膜下投与後にさらなる改善が認められ、Year 1B における実測値 (1364 及び 1759)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

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



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

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



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

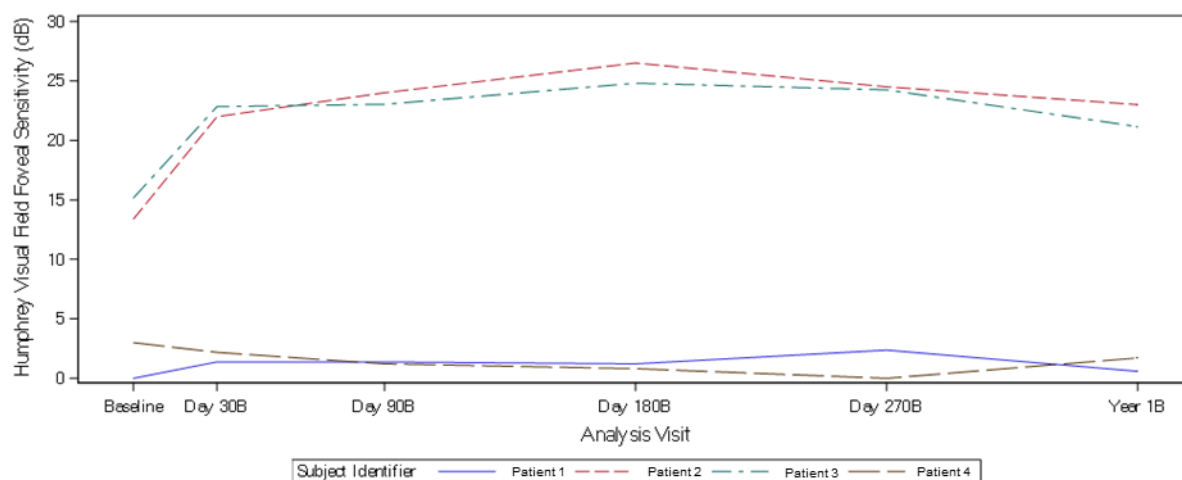
### Humphrey 自動視野計で測定した静的視野（両眼平均）

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

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

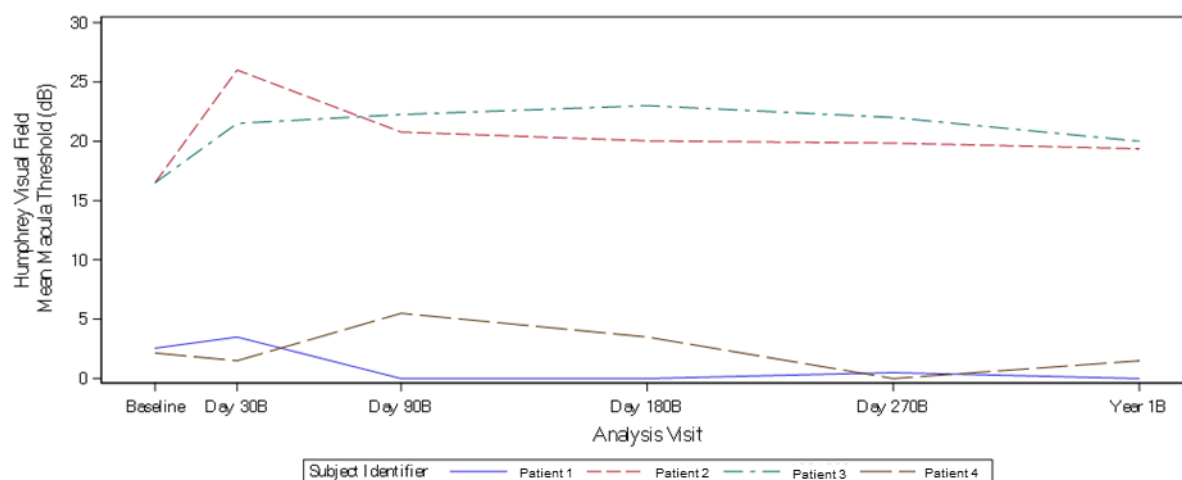
ベースラインの黄斑閾値の平均値（範囲）は 9.428（2.16～16.50） dB であった。Year 1B での黄斑閾値のベースラインからの平均変化量（範囲）は、0.790（-2.56～3.50） dB であった。いずれの被験者もベースラインから明らかな変化はみられなかった（Figure 3-12）。

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



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

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



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

### 3.3 安全性

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

#### 3.3.1 301 試験

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

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

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

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

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

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

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

なお、中止に至った有害事象の報告及び死亡の報告はなかった。

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

有害事象は全被験者（4名）に発現した。初回投与以降 Year 1B までに報告された SOC 別の有害事象は「臨床検査」（100%、4名）が最も多く、次いで「眼障害」及び「胃腸障害」（各75%、3名）であった（Table 3-2）。

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

治験製品と関連ありと判断された有害事象はなかった。投与手技と関連ありと判断された有害事象の発現割合は50.0%であり、PT 別の内訳は眼痛（50.0%）であった。また、周術期副腎皮質ステロイドと関連ありと判断された有害事象の発現割合は100%であり、PT 別の内訳は白血球数増加（100%）及び便秘（50.0%）であった。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

なお, 中止に至った有害事象の報告及び死亡の報告はなかった。

### 3.3.3 長期フォローアップ（承認申請時点の最新のデータカットオフ）

#### 3.3.3.1 101/102 試験

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

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

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

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

なお、中止に至った有害事象の報告及び死亡の報告はなかった。

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

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

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

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

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

- 承認申請時の最新データカットオフ日までの集計

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

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

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

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

- 承認申請時の最新データカットオフ日までの集計

### 3.3.3.2 301/302 試験

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

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

重篤な有害事象の発現割合は28%（8/29名）であった（Table 3-6）。PT別で全体の2名以上に報告された重篤な有害事象は、医薬品副作用（7%、2/29名）であり、その他の事象は1名のみの報告であった。網膜小窩障害及び網膜剥離（各1名）は投与手技との関連ありと判断されたが、その他の事象はいずれも治験製品又は投与手技との関連なしと判断された。承認申請時点の最新のデータカットオフ時点で急性骨髄性白血病は継続中であったが、その他の事象はいずれも消失した。

なお、中止に至った有害事象の報告及び死亡の報告はなかった。

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

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

Source : 5.3.5.1-1-301 試験 CSR ad-Table 14.3.1.2.4  
-承認申請時の最新データカットオフ日までの集計

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

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

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

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

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

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

承認申請時の最新データカットオフ日までの集計

### 3.3.4 重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに該当する有害事象

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

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

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

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

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

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

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

-承認申請時の最新データカットオフ日までの集計

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

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

## 白内障

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

## 眼圧上昇

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

## 黄斑部疾患

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

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

## 網膜裂孔

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

## 網膜剥離

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

## 網脈絡膜萎縮

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

## 投与手技に関連する眼内炎又は眼内感染症

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

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

## 腫瘍原性

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

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

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

## 4 本品を使用する上で必要な医療機関及び医師の要件

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

1. IRD の診断, 治療, 及び不具合・有害事象発現時の対応に十分な知識と経験を有し, 製造販売業者が実施する本品の適正使用に関する講習を修了した医師が複数名配置されていること。具体的には, Table 4-1 の少なくとも (a), (b), (d), (e), (f), 及び (g) に該当する医師が担当診療科の責任医師として 1 名配置されているとともに, 少なくとも (c), (d) に該当する手術担当医が 2 名以上配置されていること。なお, 責任医師が手術担当医を兼ねることは可能である。

**Table 4-1 治療の責任医師・手術担当医に関する要件**

- 
- |     |   |
|-----|---|
| (a) | 日本眼科学会認定眼科専門医として5年以上の臨床経験を有していること   |
| (b) | IRD患者を診療及び治療する上での十分な専門的知識と経験を習得していること   |
| (c) | 網膜下（黄斑下）手術の経験を有し、本品を投与する上での十分な知識、経験及び技術を習得していること  |
| (d) | 本品の適正使用に関し、製造販売業者が提供する講習を受け、以下のすべてを確実に実施できること <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・適切な投与前準備と投与後のフォローアップ</li> <li>・不具合・有害事象発現時の適切な対応</li> <li>・本品に係る遺伝子組換え生物等の拡散防止対応</li> </ul> |
| (e) | 本品を用いた治療に関与する医療従事者を適切に監督指導できること   |
| (f) | 患者の診療において他施設と連携する場合、本品投与後の適切なフォローアップを実施できる医師・医療機関を紹介し適切な連携がとれること  |
| (g) | 患者及び（又は）代諾者に対して、製造販売後調査への参加に関して適切に説明し、文書同意の取得に協力すること。及び製造販売後調査の調査票を作成すること。フォローアップ先の医師・医療機関が、製造販売後調査に協力するように連携がとれること。必要に応じて、フォローアップ先の医療機関から当該患者の情報を入手し製造販売後調査に継続して協力すること。  |
- 

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

## 細則事項

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

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

### ① 本品の保管、調製、運搬、投与、効果判定に関して医療機関に求める体制

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

### ② 本品を使用する医療機関に求められる製造販売後調査に関する体制

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

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

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

#### 製造販売後調査の概要

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

## 5 本品の投与が適切と考えられる患者

### 5.1 禁忌・禁止に該当する事項

1. 再使用禁止
2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 眼又は眼周囲に感染のある患者，あるいは感染の疑いのある患者 [眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。]
4. 活動性の眼内炎症のある患者 [炎症が悪化する可能性がある。]

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

1. 遺伝学的検査により *RPE65* 遺伝子の両アレル性の変異が確認された患者に投与すること。
2. 眼底検査，OCT，眼底自発蛍光，視野検査などの適切な眼科検査により十分な生存網膜細胞を有することが確認された患者に投与すること。
3. プレドニゾン（又は同等用量の副腎皮質ステロイド）の投与開始前及び本品の投与前に，感染症の有無を確認し，感染症が認められた場合は投与を中止し，回復してからプレドニゾン及び本品の投与を行うこと。

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

IRD 患者では，白内障の発現率が高く，硝子体手術を施行することで白内障を引き起こす可能性があるため，下記に該当する場合は，慎重に本品投与の必要性を検討すること。

1. 白内障の患者

## 6 本品の投与に際して留意すべき事項

### 6.1 使用上の注意

1. 本品の投与にあたっては，疾病の治療における本品の必要性とともに，本品の有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について，患者又は代諾者に文書をもって説明し，同意を得てから本品を投与すること。
2. 本品の投与に際し使用される薬剤（消毒薬，麻酔薬，抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。
3. 眼内炎，眼の炎症及び網膜異常（黄斑変性を含む黄斑疾患，網膜裂孔，網膜剥離，網脈絡膜萎縮等）が発現することがあるため，患者の状態を十分に観察し，これらの事象を示唆する症状が認められた場合は直ちに連絡するよう患者に指導すること。
4. 眼圧が上昇することがあるため，眼圧を定期的に観察し適切に管理すること。
5. 白内障があらわれることがあるので，観察を十分に行うこと。

## 6.2 カルタヘナ第一種使用規程について

- (1) 本品は、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成 15 年法律第 97 号）第 4 条第 5 項の規定に基づき、第一種使用規程の承認を受けた遺伝子組換え生物等を含む製品である（名称：AAV2-hRPE65v2、承認番号：22-36V-0013）。以下、承認を受けた第一種使用規程に従い、適切に使用・管理・廃棄すること。

### 原液の保管

1. 本遺伝子組換え生物等の原液の保管は、容器に密封された状態で遺伝子組換え生物等である旨を表示し、治療施設内の適切に管理された冷凍庫又は冷蔵庫において行う。

### 原液の希釈液の調製及び保管

2. 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製は、治療施設の他の区画と明確に区別された作業室内で行い、作業室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。
3. 希釈液は、容器に入れ、漏出しない状態で保管する。

### 運搬

4. 本遺伝子組換え生物等の治療施設内での運搬は、漏出させない措置を執って行う。

### 患者への投与

5. 本遺伝子組換え生物等の投与は、治療施設の他の区画と明確に区別された治療室内で、患者の網膜下に直接注入することにより行う。投与時は、治療室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。

### 投与後の患者からの排出等の管理

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

### 患者検体の取扱い

9. 患者から採取した検体（以下「検体」という。）は、治療施設及び外部医療施設（以下「施設等」という。）の規定に従って取り扱う。

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

### 感染性廃棄物等の処理

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

### (2) 感染対策

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

### 6.3 インフォームドコンセント及び遺伝カウンセリングについて

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

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

#### 6.3.1 実施時期、対象者、及び主な内容

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

**Table 6-1 実施時期、対象者、及び主な説明内容について**

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

#### 6.3.2 実施時の留意点

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

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

## 7 経過観察に際して留意すべき事項

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

1. IRD の診断、治療、及び不具合・有害事象発現時の対応に十分な知識と経験を有する医師が配置されていること。具体的には、Table 7-1 の(a)~(d)のすべてに該当する医師が担当診療科の主治医として1名配置されていること。

**Table 7-1 投与施設以外で経過観察を担当する主治医に関する要件**

(a)	日本眼科学会認定眼科専門医であること
(b)	IRD 患者を診療する上での十分な専門的知識と経験を習得していること
(c)	患者の診療において他施設と連携する場合、適切なフォローアップを実施できる医師・医療機関を紹介し、適切な連携がとれること
(d)	患者及び（又は）代諾者に対して、製造販売後調査への参加に関する適切な説明及び文書同意の取得に協力すること。及び製造販売後調査の調査票を作成すること。

2. 本品の安全性及び有効性に関する情報を収集するため、本品に課せられている製造販売後調査を遵守できる体制が整っており、かつ適切に実施することが可能であること。
3. IRD の診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が不具合・有害事象のモニタリングを含め主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、その体制について、患者とその家族又は介護者へ十分に周知されていること。
4. 重篤な不具合・有害事象が発生した際に、24 時間診療体制の下、発現した有害事象に応じて入院管理及び必要な検査の結果が速やかに得られ、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。
5. 再生医療等製品に関する情報管理に従事する担当者が配置され、製造販売業者からの情報窓口、有効性・安全性等に関する情報の管理及び医師等に対する情報提供、不具合・有害事象が発生した場合の報告に係る業務等が速やかに行われる体制が整っていること。
6. FST 等を用いた適切な治療効果判定を実施できること。

## 8 本品の主な副作用のマネジメント

### 白内障

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

### 眼圧上昇

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

### 黄斑部疾患

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

### 網膜裂孔

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

### 網膜剥離

本品投与後の網膜剥離に対しては、硝子体手術等により治療を行う。

## 投与手技に関連する眼内炎又は眼内感染症

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

## 網脈絡膜萎縮

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

## 9 参考文献

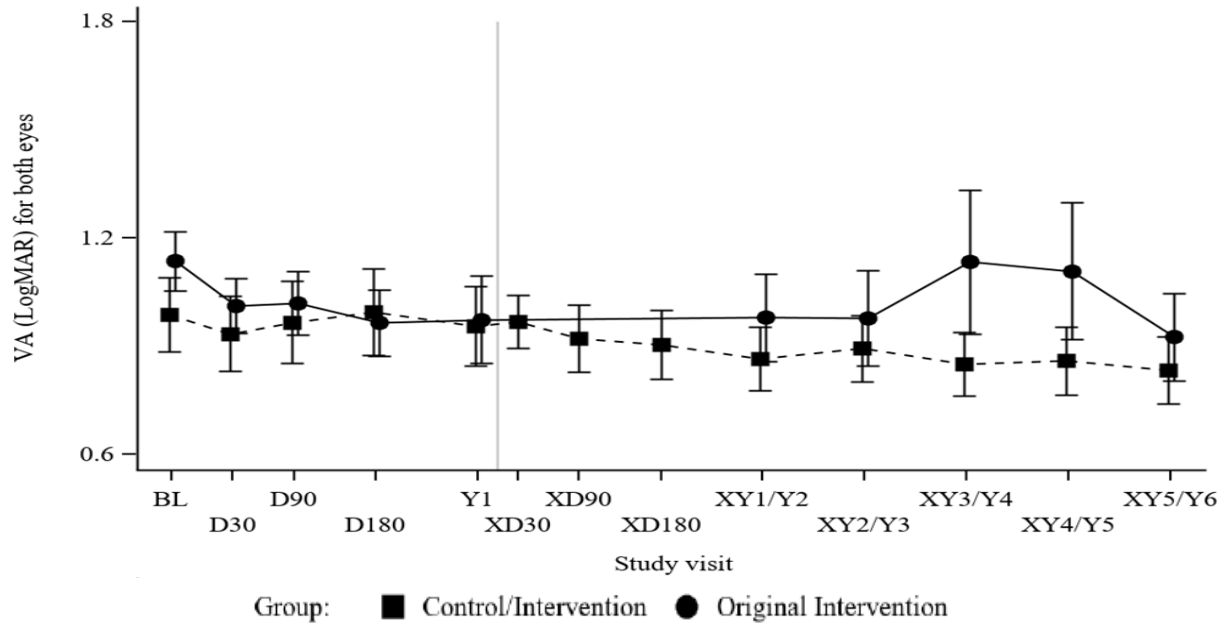
- Bittner AK, Gould JM, Rosenfarb A, et al. (2014) A pilot study of an acupuncture protocol to improve visual function in retinitis pigmentosa patients. *Clin Exp Optom*; 97(3):240-7.
- Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B, et al. (2019) The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy Due to Biallelic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

## 10 付録

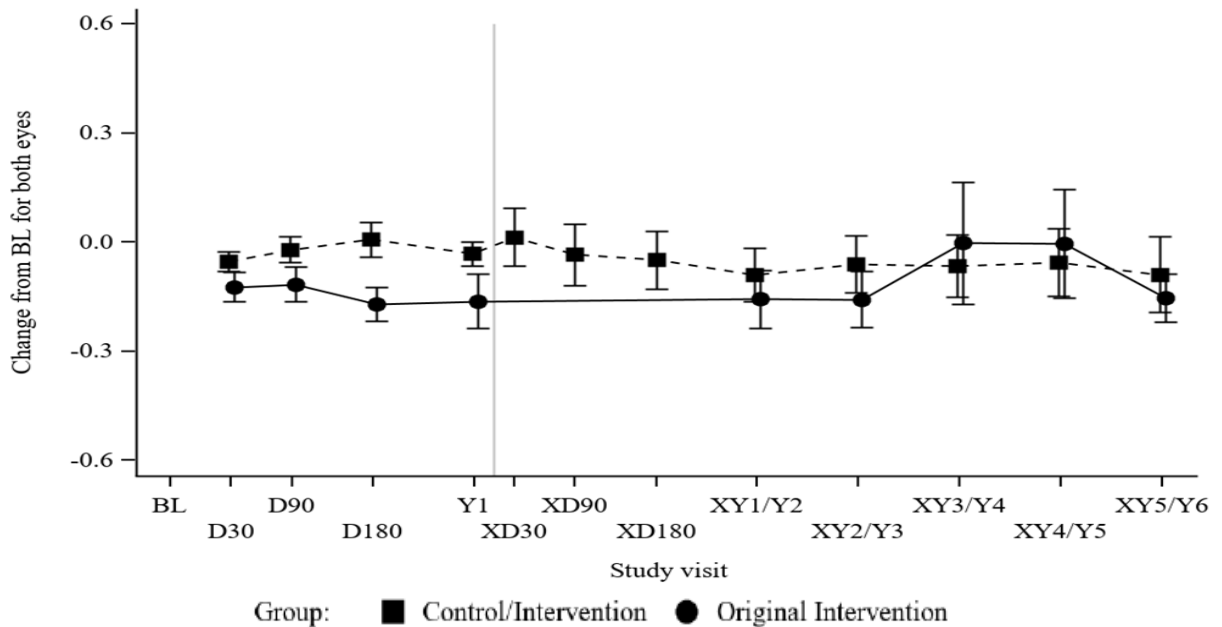
### 10.1 301 試験の有効性に関する Figures

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

VA (logMAR)



VA change from BL



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

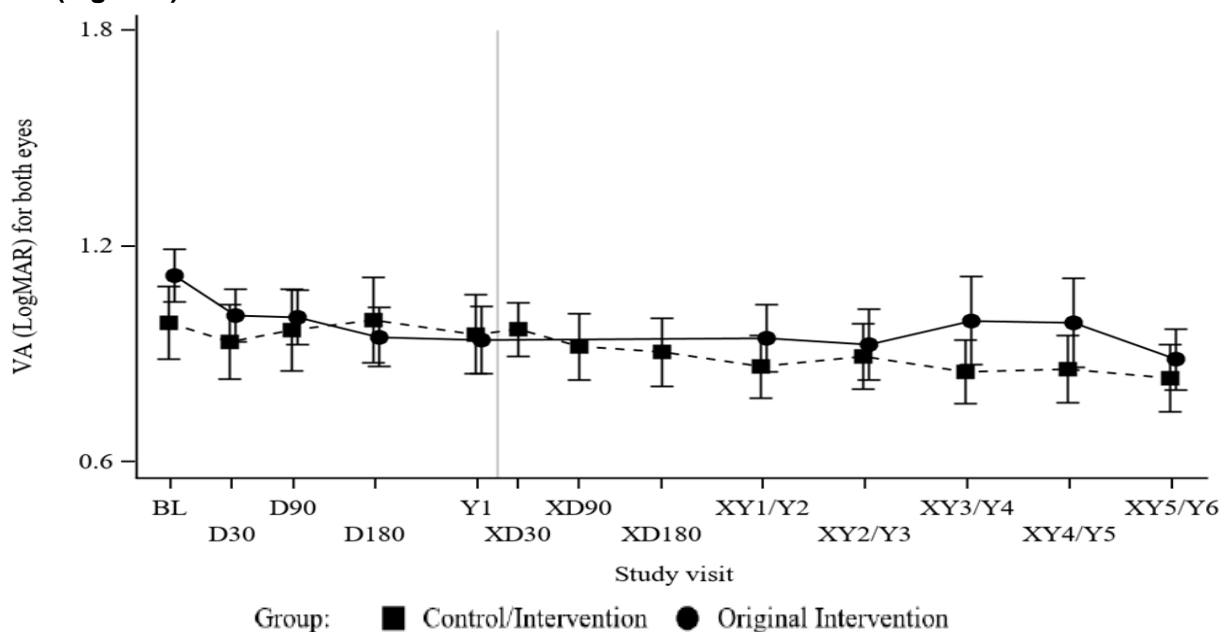
BL = baseline; D = day; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; mITT = modified intent to treat; SE = standard error; VA = Visual acuity; X = crossover; Y = year.

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

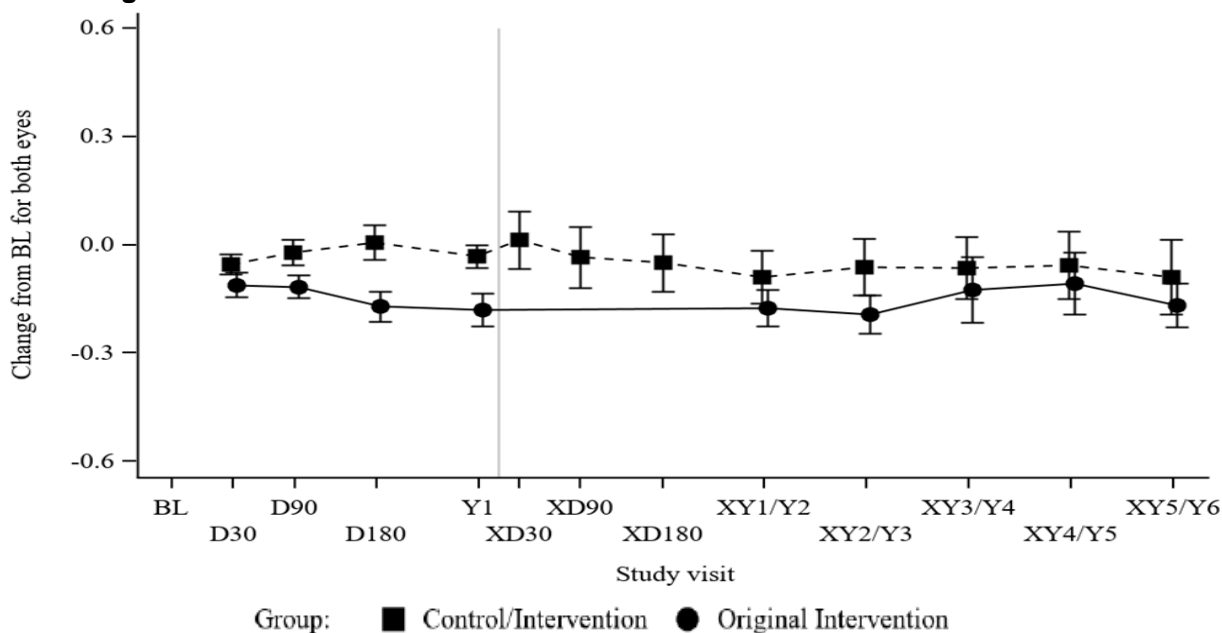
■ : 対照/介入群, ● : Original 介入群

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

VA (logMAR)



VA change from BL



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

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

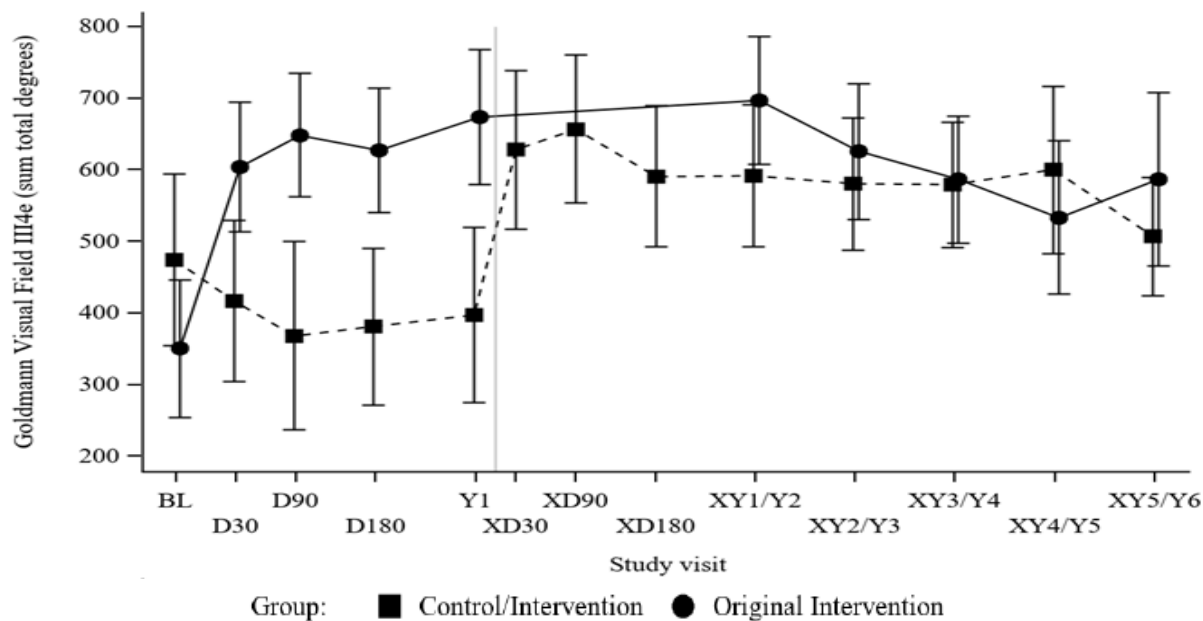
SE = standard error; VA = Visual acuity; X = crossover; Y = year.

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

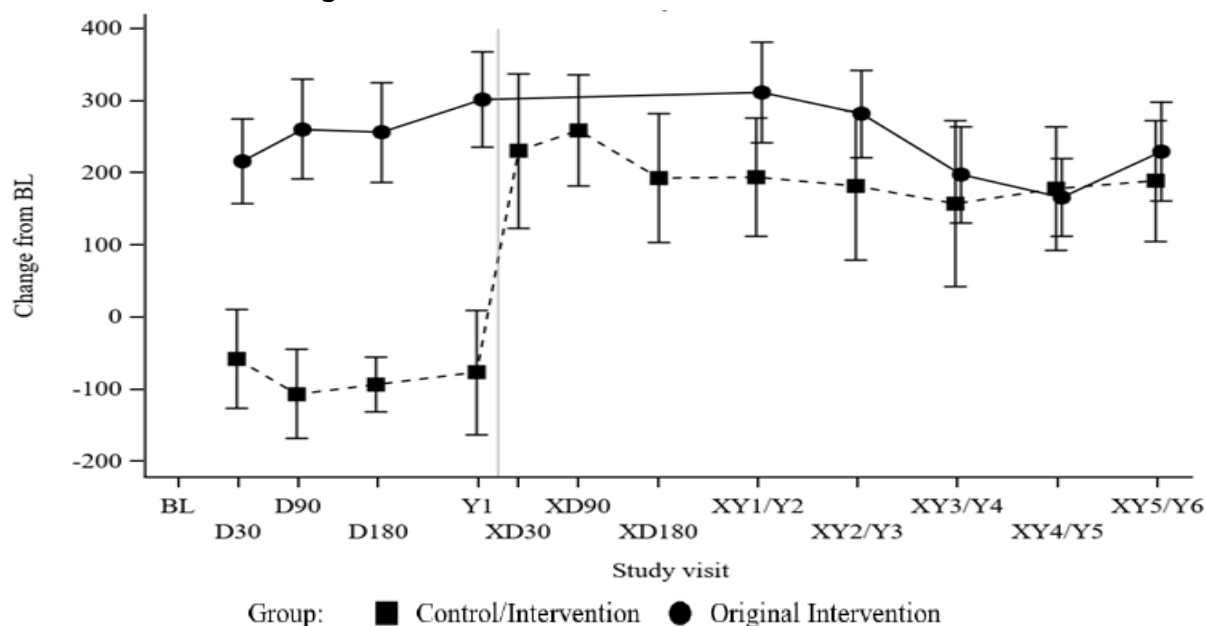
■ : 対照/介入群, ● : Original 介入群

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

**Goldmann VF III4e (Sum total degrees)**



**Goldmann VF III4e change from BL**



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

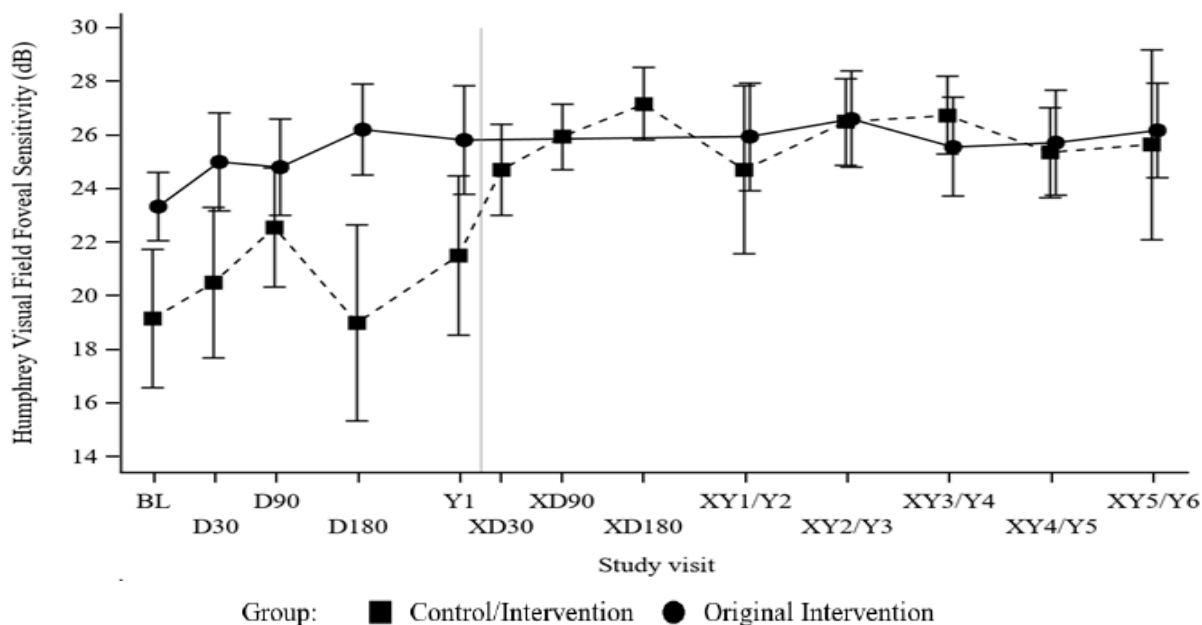
BL = baseline; D = day; mITT = modified intent to treat; SE = standard error; X = crossover; Y = year.

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

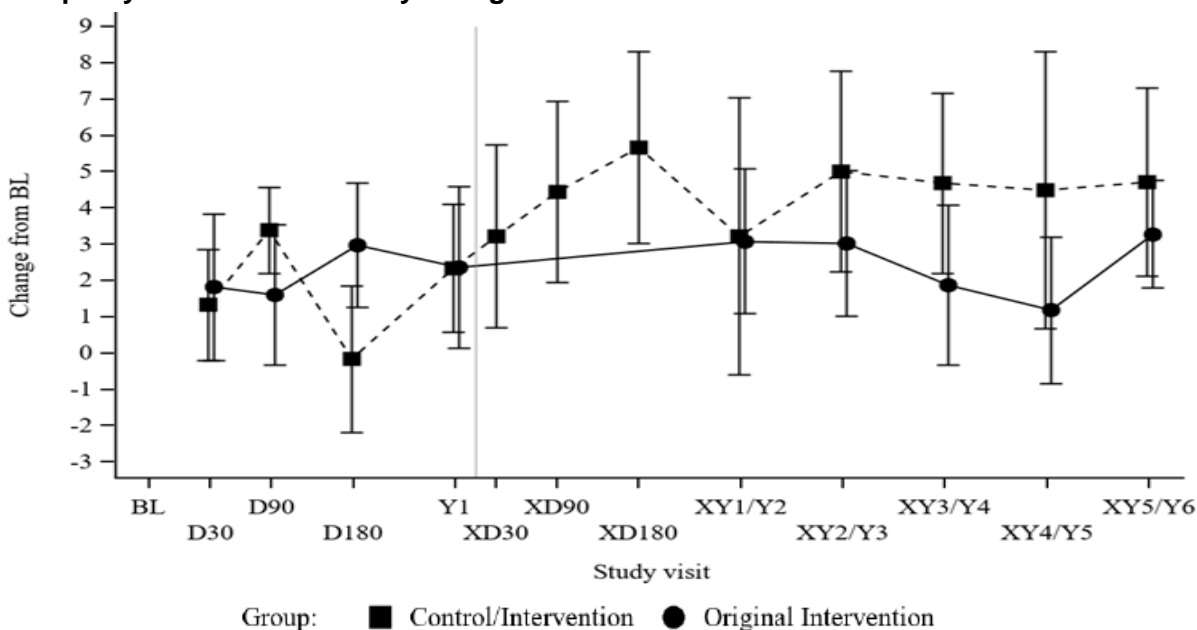
■ : 対照/介入群, ● : Original 介入群

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

**Humphrey VF foveal sensitivity (dB)**



**Humphrey VF foveal sensitivity change from BL**



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

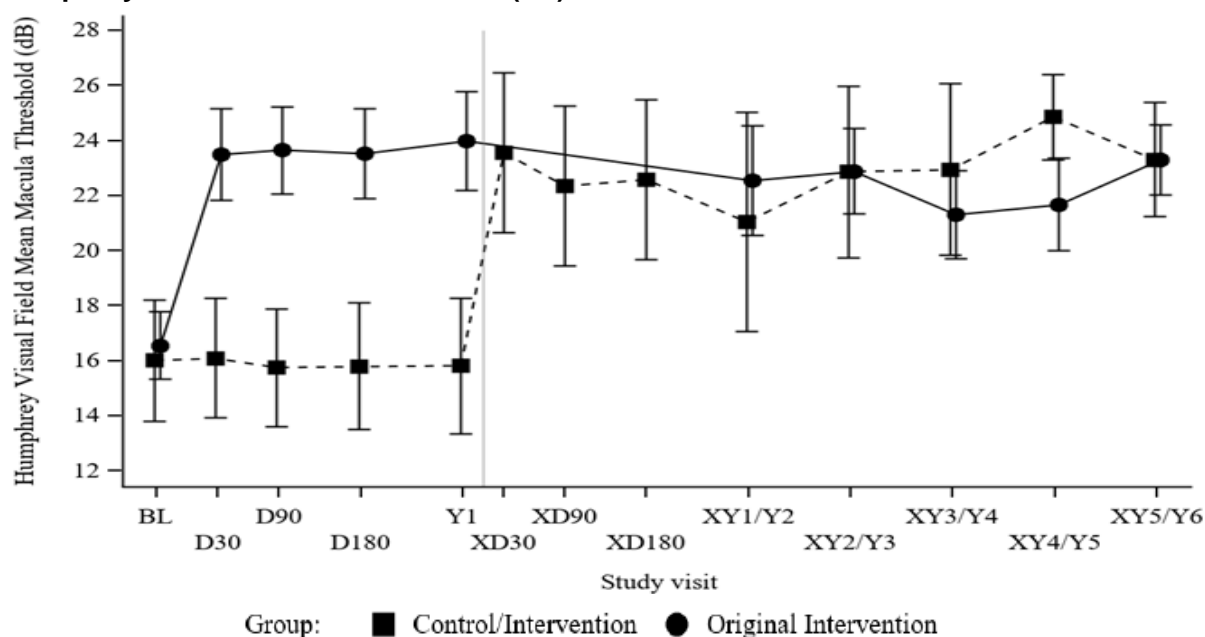
BL = baseline; D = day; dB = decibels; mITT = modified intent to treat; SE = standard error; X = crossover; Y = year.

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

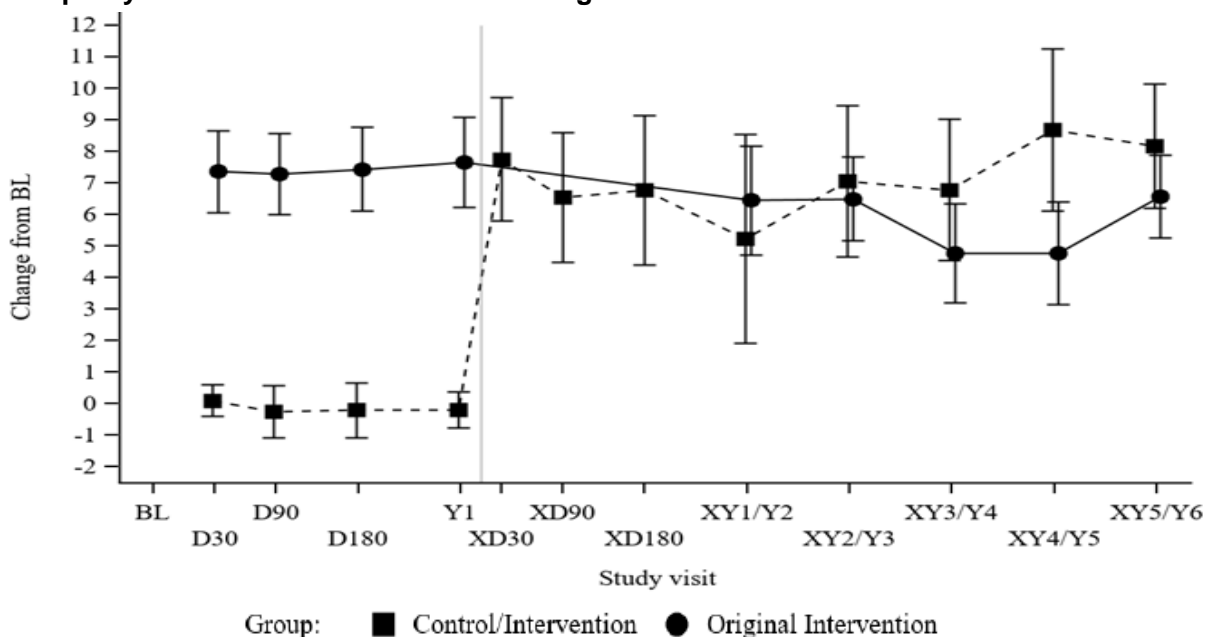
■ : 対照/介入群, ● : Original 介入群

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

Humphrey VF mean macula threshold (dB)



Humphrey VF mean macula threshold change from BL



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

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

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

■ : 対照/介入群, ● : Original 介入群

#### 日本網膜硝子体学会 ルクスターナ注 適正使用指針策定委員会

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

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

利益相反 : 日本眼科学会が定める利益相反基準 : なし