

使用の制限あり

再生医療等製品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）を参考に、独自に作成

遺伝子組換え生物等の第一種使用規程承認取得製品
ウイルスベクター製品

バイジュベック®ゲル

再生医療等製品

Vyjuvek® Gel

最適使用推進ガイドライン対象品目

剤	形	外用水性ゲル剤
区	分	再生医療等製品
規 格 ・ 含 量		本品は1バイアル(1mL)中に主成分ベレマゲン ゲペルパベク 5×10 ⁹ プラーク形成単位(PFU)を含有する製剤バイアル1本とヒプロメロース(HPMC)ゲルバイアル1本で構成される。
一 般 名		和名：ベレマゲン ゲペルパベク 洋名：beremagene geperpavec (INN)
遺 伝 子 組 換 え 生 物 等 の 種 類 の 名 称		ヒトCOL7A1をコードする遺伝子配列を挿入した遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1：herpes simplex virus type 1)
製 造 販 売 承 認 年 月 日		製造販売承認年月日：2025年 7 月 24 日
薬 価 基 準 収 載 ・		薬価基準収載年月日：2025年10月22日
販 売 開 始 年 月 日		販 売 開 始 年 月 日：2025年10月22日
製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名		選任外国製造再生医療等製品製造販売業者： クリスタルバイオテック・ジャパン株式会社 〒103-0022 東京都中央区日本橋室町三丁目2番1号 日本橋室町三井タワー7階 外国製造再生医療等製品特例承認取得者： Krystal Biotech, Inc. (米国)
医薬情報担当者の連絡先		
問 い 合 わ せ 窓 口		クリスタルバイオテック・ジャパン株式会社 メディカルインフォメーションセンター (医療従事者向けお問い合わせ窓口) TEL：0120-000-591 受付時間：9:00-17:30 (土、日、祝日及び会社休業日を除く) 医療関係者向け情報サイト https://krystalbio-med.jp/

本IFは、2026年6月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の再生医療等製品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 遺伝子治療用ベクター製品としての特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6. RMP の概要 3

II. 名称に関する項目

1. 販売名 4
2. 一般名 4
3. 構造式又は示性式 4
4. 分子式及び分子量 4
5. 化学名（命名法）又は本質 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4

III. 主成分に関する項目

1. 物理化学的性質 5
2. 主成分の各種条件下における安定性 5
3. 主成分の確認試験法、定量法 5

IV. 製品に関する項目

1. 剤形 6
2. 製品の組成 6
3. 添付溶解液の組成及び含量 7
4. 力価 7
5. 混入する可能性のある夾雑物 7
6. 製品の各種条件下における安定性 7
7. 調製法及び解凍後の安定性 7
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） 7
9. 溶出性 7
10. 容器・包装 8
11. 別途提供される資材類 8
12. その他 8

V. 治療に関する項目

1. 効能、効果又は性能 9
2. 効能、効果又は性能に関連する注意 9
3. 用法及び用量又は使用方法 9
4. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意 10
5. 臨床成績 11

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 66
2. 薬理作用 66

VII. 体内動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 73
2. 薬物速度論的パラメータ 73
3. 母集団（ポピュレーション）解析 73
4. 吸収 73
5. 分布 74
6. 代謝 74
7. 排出 74
8. トランスポーターに関する情報 75

9. 透析等による除去率 75
10. 特定の背景を有する患者 75
11. その他 75

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 76
2. 禁忌・禁止内容とその理由 76
3. 効能、効果又は性能に関連する注意とその理由 76
4. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意とその理由 76
5. 重要な基本的注意とその理由 76
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 77
7. 相互作用 78
8. 副作用・不具合 78
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 79
10. 過量投与 79
11. 適用上の注意 79
12. その他の注意 80

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 81
2. 毒性試験 81

X. 管理的事項に関する項目

1. 区分 82
2. 有効期間 82
3. 包装状態での貯法 82
4. 取扱い上の注意 82
5. 患者向け資材 82
6. 同一成分・同効薬 82
7. 国際誕生年月日 82
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準
収載年月日、販売開始年月日 82
9. 効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は
使用方法変更追加等の年月日及びその内容 83
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその
内容 83
11. 再審査期間 83
12. 投薬期間制限に関する情報 83
13. 各種コード 83
14. 保険給付上の注意 83

XI. 文献

1. 引用文献 84
2. その他の参考文献 84

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 85
2. 海外における臨床支援情報 87

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
あたつての参考情報 89
2. その他の関連資料 89

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
ADAs	anti-drug antibodies	抗薬物抗体
bGHpA	bovine growth hormone polyadenylation signal	ウシ成長ホルモンポリアデニル化シグナル
B-VEC	beremagene geperpavec	ベレマゲン ゲペルパベク
COL1	type I collagen	I 型コラーゲン
COL7	type VII collagen	VII型コラーゲン
COL7A1	type VII collagen alpha 1 chain	VII型コラーゲン α 1鎖
DDEB	dominant dystrophic epidermolysis bullosa	顕性（優性）栄養障害型表皮水疱症
DEB	dystrophic epidermolysis bullosa	栄養障害型表皮水疱症
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EB	epidermolysis bullosa	表皮水疱症
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
EQ-5D-5L	EuroQol-5Dimension-5Level	健康状態の評価尺度
FLACC-R	Face, Legs, Activity, Cry, Consolability-Revised	小児疼痛評価スケール
hCMV	human cytomegalovirus	ヒトサイトメガロウイルス
HDF	human dermal fibroblast	ヒト皮膚線維芽細胞
HF	human factor	ヒューマン・ファクター
HK	human keratinocyte	ヒトケラチノサイト
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
HSV-1	herpes simplex virus type 1	単純ヘルペスウイルス1型
ICP4	infected cell protein 4	感染細胞タンパク質4
ICP22	infected cell protein 22	感染細胞タンパク質22
IE	immediate early	最初期
IEM	immunoelectron microscopy	免疫電子顕微鏡法
IF	immunofluorescence	免疫蛍光法
IFM	immunofluorescence microscopy	免疫蛍光顕微鏡法
IGA	Investigator's Global Assessment	医師による皮膚病変の全般的な評価
ITT	intent-to-treat	－
MAR	missing at random	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
mITT	modified intent-to-treat	－
MOI	multiplicity of infection	感染多重度
MRSA	methicillin-resistant Staphylococcus aureus	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
NC1	noncollagenous 1 domain	非コラーゲン1領域
NC2	noncollagenous 2 domain	非コラーゲン2領域
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
OLE	open-label extension	非盲検継続投与
PFU	plaque-forming unit	プラーク形成単位
PP	per-protocol	－
PRNT	plaque reduction neutralization test	プラーク減少中和試験
PRO	patient reported outcome	患者報告アウトカム
qPCR	quantitative polymerase-chain-reaction assay	定量的ポリメラーゼ連鎖反応法
RDEB	recessive dystrophic epidermolysis bullosa	潜性（劣性）栄養障害型表皮水疱症
Skindex-29	－	皮膚特有の健康関連QOL指標
TSQM-9	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication	治療満足度調査票
VAS	visual analogue scale	視覚評価尺度

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

表皮水疱症（EB：epidermolysis bullosa）は、希少疾患かつ難病であり、日本では指定難病に指定されている。世界的に 10～20 万人に 1 人の割合で発症するとされていることから、人口が約 1 億人の日本には約 500～1,000 人の患者がいると推定されている¹⁾。

EB は、遺伝性の結合組織の疾患であり、「単純型」、「接合部型」、「栄養障害型」及び「キンドライ症候群」の 4 大病型に分類される。

栄養障害型表皮水疱症（DEB：dystrophic epidermolysis bullosa）は、Ⅶ型コラーゲン α1 鎖（COL7A1：type VII collagen alpha 1 chain）をコードする COL7A1 遺伝子の変異によって引き起こされる重篤な遺伝性希少疾患で^{2,3)}、遺伝様式により、「潜性（劣性）DEB（RDEB：recessive DEB）」及び「顕性（優性）DEB（DDEB：dominant DEB）」に大別される。DEB は早ければ出生時に発症し、皮膚の脆弱性、表皮と真皮の剥離（水疱形成）、水疱に続発する瘢痕化及び稗粒腫形成が特徴である^{4,5)}。最も重症な型は RDEB であり、COL7A1 遺伝子変異により、患者の皮膚組織においてⅦ型コラーゲン（以下 COL7）タンパクの発現が著しく減少しているか、あるいは完全に消失している。

中でも DEB は重症度が高いこと、それに伴う合併症や死亡率の高さ、さらに満足度のある治療選択肢がないこと等から、治療として患者の負担が軽減され、かつ簡便で低侵襲であり、病態の根本原因に対処できる方法が求められている⁶⁾。

バイジュベックゲル（一般名：ベレマゲン ゲペルパベク：B-VEC）は、ヒト COL7A1 をコードする遺伝子配列を組み込んだ、遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス 1 型（HSV-1：herpes simplex virus type 1）の非増殖性ベクターを用いた再生医療等製品（遺伝子治療用製品）である。局所投与により、皮膚における機能的な COL7 の発現を促進する。また、同ベクターにより導入された遺伝子はエピソームとして核内に存在し、宿主細胞の DNA に組み込まれないため、挿入変異誘発の潜在的なリスクや、その結果として宿主の必須遺伝子を破壊し、がん化を誘発する可能性は極めて低いとされている⁷⁾。

バイジュベックゲルは、海外では、2023 年 5 月に米国、2025 年 4 月に欧州連合（中央審査方式）で承認されている（2026 年 4 月時点）。

海外（米国）で実施された第Ⅰ/Ⅱ相非盲検比較試験（KB103-001 試験）、第Ⅲ相二重盲検比較試験（B-VEC-03 [GEM-3] 試験）及び第Ⅲ相非盲検継続投与試験（B-VEC-EX-02 試験）、国内で日本人の DEB 患者を対象に実施された第Ⅲ相非盲検継続投与試験（B-VEC-EX-02-JP 試験）の成績に基づき、DEB に対する有効性及び安全性が認められたことから、2025 年 7 月 24 日、効能、効果又は性能を「栄養障害型表皮水疱症」として承認を取得した。なお、バイジュベックゲルは 2023 年 12 月 13 日付で「栄養障害型表皮水疱症」に対する希少疾病用再生医療等製品に指定された〔指定番号：（R5 再）第 26 号〕。

2. 製品の治療学的特性

- (1) バイジュベックゲル（一般名：ベレマゲン ゲペルパベク）は、DEB 患者に適応される再生医療等製品（遺伝子治療用製品）で、週 1 回、本品の液滴を約 1cm×1cm の格子状になるように皮膚創傷部に滴下塗布する。

（「V. 1. 効能、効果又は性能」及び「V. 3. 用法及び用量又は使用方法」の項参照）

- (2) バイジュベックゲルは、ヒト COL7A1 をコードする HSV-1 の非増殖性ベクターであり、皮膚の機能的な完全長 COL7 発現を促進するために局所的に適用することができる。

（「V. 1. 効能、効果又は性能」の項参照）

- (3) バイジュベックゲルは、DEB 患者の創傷に局所投与された後、角化細胞（ケラチノサイト）及び線維芽細胞（ファイブロブラスト）内へ取り込まれ、ヒト COL7 を効率的に発現することで、DEB に対する作用を示すと考えられている。なお、バイジュベックゲルに含有された遺伝子は、宿主細胞の DNA に組み込まれることなくエピソームとして核内に存在する。バイジュベックゲルを反復投与

することにより、機能的な完全長COL7が持続的に産生され、係留線維（アンカリングフィブリル）を形成する。

（「VI. 2. (1) 原理・メカニズム」の項参照）

- (4) RDEB患者12例を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相非盲検比較試験（KB103-001試験）において、バイジュベックゲルを創傷に投与することで、ヒトCOL7の発現及び局在並びに係留線維（アンカリングフィブリル）の形成が認められた。

（「V. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照）

- (5) DEB患者31例を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（B-VEC-03 [GEM-3] 試験）において、主要評価項目である6ヵ月後（22及び24週目、又は24及び26週目）の創傷の完全治癒^{※1}率は、バイジュベック群で67.4%、プラセボ群で21.6%、群間差は45.8%（95%信頼区間：23.6%、68.0%）であり、両群間に統計学的な有意差が認められた（ $p=0.0019$ 、正確McNemar検定、多重性の調整なし）。

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

- (6) 日本人のDEB患者5例を対象とした国内第Ⅲ相非盲検継続投与試験（B-VEC-EX-02-JP試験）において、主要評価項目である6ヵ月後（22、24及び26週目のいずれかの時点）の一次創傷の完全閉鎖^{※2}は、評価された全4例に認められた。

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

- (7) 副作用（発現頻度1%以上10%未満）として、紅斑及び創部出血が報告されている。

（「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照）

※1 最初の創傷部位の完全（100%）な閉鎖と定義、治験責任医師による評価では、排液のない皮膚の再上皮化とした（連続2週間以上の創傷完全治癒が条件）

※2 創傷の完全閉鎖は、ベースライン時に選択された創傷が100%閉鎖したものと定義し、排液のない皮膚の再上皮化と規定した

3. 遺伝子治療用ベクター製品としての特性

- (1) バイジュベックゲルは、HSV-1を基本骨格に持つウイルスベクター製品であり、ヒトCOL7A1遺伝子を患者皮膚に直接送達し、機能的な完全長COL7タンパクが発現するよう設計されている。

（「VI. 2. (1) 原理・メカニズム」の項参照）

- (2) バイジュベックゲルは、DEB患者の創傷に局所投与されると、角化細胞（ケラチノサイト）及び線維芽細胞（ファibroblast）内へ取り込まれ、続いてCOL7A1遺伝子がコードされたウイルスゲノムが核内へ移行する。その結果、COL7A1転写物を産生し、細胞が機能的なCOL7タンパクを産生できるようになる。産生されたCOL7タンパクは、表皮と真皮を固定する基底膜構造を構成する係留線維（アンカリングフィブリル）を形成する。

（「VI. 2. (1) 原理・メカニズム」の項参照）

- (3) バイジュベックゲルに含有される遺伝子は、宿主細胞のDNAに組み込まれることなくエピソームとして核内に存在する。バイジュベックゲルを繰り返し投与することにより、機能的な完全長COL7タンパクを持続的に産生し、係留線維（アンカリングフィブリル）を形成する。

（「VI. 2. (1) 原理・メカニズム」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
適正使用推進のために作成されている資材	有	医療従事者向け資材：バイジュベックゲル適正使用ガイド 患者向け資材：バイジュベックゲルによる治療を受けられる患者さんとそのご家族へ （「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）
遺伝子組換え生物等の第一種 使用規定	有	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基づく第一種使用規程の承認内容 （「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	有	最適使用推進ガイドライン ベレマゲン ゲペルパベク（販売名：バイジュベックゲル）～栄養障害型表皮水疱症患者～ （独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の再生医療等製品の情報検索ページ参照）
保険適用上の留意事項通知	有	ベレマゲン ゲペルパベク製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について（令和 7 年 10 月 21 日付 保医発 1021 第 12 号） （「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

本品は 2023 年 12 月 13 日に「栄養障害型表皮水疱症」に対する希少疾病用再生医療等製品に指定された
[指定番号：(R5 再) 第 26 号]

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に製造販売後調査等を実施すること。

栄養障害型表皮水疱症に関する十分な知識・経験を持つ医師のもと、有害事象の管理等の適切な対応がなされる体制下で、本品の使用方法等に係る知識を十分に習得した者が本品を使用するよう必要な措置を講ずること。

「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成 15 年法律第 97 号）」に基づき承認された第一種使用規程を遵守して本品を用いるよう、その使用規程の周知等、必要な措置を講ずること。

(2) 流通・使用上の制限事項

施設要件、医師要件については、最新の最適使用推進ガイドラインを参照すること。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の再生医療等製品の最適使用推進ガイドライン

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/ctp/0011.html>

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

バイジュベックゲル

(2) 洋名

Vyjuvek Gel

(3) 名称の由来

生命力や活力を意味する「Vitality」と、“健康な皮膚を取り戻す、強化する”という意味を込めた「Rejuvenate」の2つの言葉が語源となっている。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ベレマゲン ゲヘルパベク

(2) 洋名（命名法）

beremagene geperpavec (INN)

(3) ステム

-gene : substances for gene therapies

-erpa- : herpes virus

-vec : non-replicating viral vector

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

該当しない

5. 化学名（命名法）又は本質

本質：非増殖性の遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) (KOS 株由来) であり、1 つの infected cell protein 22 (*ICP22*) 遺伝子及び2 つの infected cell protein 4 (*ICP4*) 遺伝子領域を欠失し、欠失した2 つの *ICP4* 遺伝子領域に、サイトメガロウイルス プロモーターの制御下に発現するヒト *COL7A1* 遺伝子を含む。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

B-VEC、KB103

Ⅲ. 主成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～黄色の乳白光の液で外来性粒子を含まない。

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH：6.9～7.4

2. 主成分の各種条件下における安定性

原薬と製剤が同一であるため、製剤でのみ安定性試験を実施した。

「Ⅳ. 6. 製品の各種条件下における安定性」の項参照

3. 主成分の確認試験法、定量法

確認試験法：定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応（qPCR）、ウエスタンブロット、動的光散乱法

定量法：ブランクアッセイ

IV. 製品に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

ゲル化剤（外用水性ゲル剤）

(2) 製品の外観及び性状

本品は主成分としてベレマゲン ゲペルパベクを含む製剤バイアル1本及びヒプロメロース（HPMC）ゲルバイアル1本で構成される。

製剤：無色～黄色の乳白光の液

HPMC ゲル：無色澄明な粘稠性のある液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製品の物性

製剤：pH6.9～7.4

HPMC ゲル：pH6.9～7.3

(5) その他

該当しない

2. 製品の組成

(1) 主成分（活性成分）の含量及び副成分

本品は主成分等を含む製剤バイアル1本及びHPMCゲルバイアル1本で構成され、それぞれ下記成分を含有する。

製剤（1バイアル表示量 1mL^{注1)}）

成分		含量
主成分	ベレマゲン ゲペルパベク	5×10 ⁹ プラーク形成単位（PFU）
副成分	グリセリン	0.1mL
	塩化ナトリウム	8.0mg
	リン酸水素ナトリウム（無水物として）	1.14mg
	塩化カリウム	0.2mg
	リン酸二水素カリウム	0.2mg

主成分の製造工程では、アフリカミドリザル腎臓由来 Vero 細胞、ウシ胎児血清を使用している。

注1) 吸引時の損失を考慮し、1バイアルから1mLを採取するに足る量を確保するために過量充填されている。

HPMC ゲル（1バイアル表示量 1.5mL^{注2)}）

成分	含量
ヒプロメロース	66.00mg
トロメタモール	1.31mg
塩化ナトリウム	10.59mg
リン酸水素ナトリウム（無水物として）	0.45mg
リン酸二水素カリウム	0.24mg

注2) 吸引時の損失を考慮し、製剤との混合後、バイアルから1週あたりの最大液量の2mLを採取するに足る量を確保するために過量充填されている。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び含量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

宿主細胞由来不純物及び製造工程に添加された試薬原料（特にウシ胎児血清由来不純物及びエンドヌクレアーゼ）等

6. 製品の各種条件下における安定性

製剤

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-20±5℃ -80±10℃	AT クローズドバイアル	36 ヶ月	規格内
加速試験	2～8℃	AT クローズドバイアル	6 ヶ月	規格内

測定項目：性状、pH、含量等

7. 調製法及び解凍後の安定性

凍結された製剤バイアル 1 本及び HPMC ゲルバイアル 1 本を室温で解凍し、速やかに混合する。解凍した製剤バイアル及び HPMC ゲルバイアルは再凍結しない。

調製後、投与用シリンジに充填した本品は、-20±5℃で保存し、6 週間以内に投与する。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

製剤：1mL×1バイアル

HPMC ゲル：1.5mL×1バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

製剤：シクロオレフィンコポリマー製 AT クローズドバイアル

熱可塑性エラストマー製ストッパー

高密度ポリエチレン製スナップオンキャップ

HPMC ゲル：ガラス瓶、プラスチックキャップ、アルミニウム、ゴム栓

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能、効果又は性能

栄養障害型表皮水疱症

(解説)

栄養障害型表皮水疱症 (DEB) は、COL7 タンパク質をコードする *COL7A1* 遺伝子の変異によって引き起こされる水疱形成皮膚疾患で、早ければ出生時より発症し、皮膚の脆弱性、表皮と真皮の分離 (水疱形成)、稗粒腫、瘢痕化を特徴とする。

本品は、*COL7A1* をコードする配列を挿入した遺伝子組換え HSV-1 を主成分とした非増殖性ベクターであり、皮膚の機能的な COL7 発現を促進するために局所的に適用することができる。

成人及び小児の DEB に対する本品の有効性及び安全性は、海外では第 I/II 相試験 (KB103-001 試験)、第 III 相検証試験 (B-VEC-03 [GEM-3] 試験) 及び第 III 相非盲検継続投与試験 (B-VEC-EX-02 試験)、国内では第 III 相非盲検継続投与試験 (B-VEC-EX-02-JP 試験) で確認されたことから、申請効能、効果又は性能を「栄養障害型表皮水疱症患者」と設定した。

2. 効能、効果又は性能に関連する注意

5. 効能、効果又は性能に関連する注意

本品は栄養障害型表皮水疱症と確定診断された患者にのみ使用すること。

(解説)

本品の臨床試験に参加した全ての DEB 患者は、遺伝子検査により、*COL7A1* 遺伝子の変異が確認されている。そのため、本品のベネフィットが期待できる適切な患者を選択するために、効能、効果又は性能に関連する注意の項において「栄養障害型表皮水疱症と確定診断された患者に投与すること。」を注意喚起することとした。

3. 用法及び用量又は使用方法

(1) 用法及び用量又は使用方法

通常、週 1 回、本品の液滴を約 1cm×1cm の格子状になるように皮膚創傷部に滴下塗布する。創傷面積 1cm²あたりの投与量は 2×10^7 PFU (10 μ L) を目安とする。

本品の 1 週あたりの最大用量及び最大液量は、下表に従い年齢に基づき算出する。

年齢	1 週あたりの最大用量 (プラーク形成単位 : PFU)	1 週あたりの最大液量 (mL) ^{注)}
3 歳未満	2×10^9	1
3 歳以上	4×10^9	2

注 : 製剤と HPMC ゲルを混合した後の液量

(2) 用法及び用量又は使用方法の設定経緯・根拠

約 1cm×1cm の格子状の投与パターンを用いると、疎水性ドレッシング材で覆った際に本品が創傷全体に均一に行きわたることが可能になる。また、動的な性質を持つ DEB の創傷に対する投与方法として合理的である。

B-VEC-03 (GEM-3) 試験の患者には、通常、1 週間当たりの最大用量、すなわち 6 ヶ月齢以上 3 歳未満には 1.6×10^9 PFU/週、3 歳以上 6 歳未満には 2.4×10^9 PFU/週、6 歳以上には 3.2×10^9 PFU/週を投与した。B-VEC-EX-02 試験及び B-VEC-EX-02-JP 試験の患者には、通常、1 週間当たりの最大用量、すなわち 2 ヶ月齢以上 3 歳未満には 2.0×10^9 PFU/週、3 歳以上には 4.0×10^9 PFU/週を投与した。したがって、B-VEC-EX-02 試験及び B-VEC-EX-02-JP 試験において、申請予定の 1 週間当たりの最大用量を使用した経験は豊富であり、これらの用量で良好な安全性及び有効性が示されたことから、国内承認申請で予定する 1 週間当たりの最大用量が支持される。

各液滴の平均容量は約 10 μ L と想定され、これが約 1cm² の創傷に適用されると想定している。1cm×1cm の液滴投与を実施した場合、患者が受ける平均投与量は、20cm² 未満の創傷は 0.2mL 未満、20cm² 以上 40cm² 未満の創傷は 0.2～0.4mL、40cm² 以上 60cm² 未満の創傷は 0.4mL～0.6mL、60cm² 以上 200cm² 未満の傷は 0.6mL～2.0mL である。

4. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

7. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

- 7.1 創傷が閉鎖するまで投与すること。経過観察の結果、医師により他の創傷を優先すべきと判断された場合はこの限りではない。
- 7.2 創傷が閉鎖したら当該創傷への投与を終了し、次の新しい創傷の治療を開始すること。
- 7.3 閉鎖創傷が再度開いた場合は、原則として当該創傷の治療を優先すること。
- 7.4 投与を忘れた場合は可能な限り速やかに投与を行い、以後、週 1 回の投与で再開すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

試験番号 試験名	Phase	試験デザイン	対象	用法・用量	概要
KB103-001 海外第Ⅰ/Ⅱ相 非盲検比較試験	第Ⅰ/Ⅱ相	単施設、非盲検、 患者内無作為化、 プラセボ対照	DEB 患者 12 例	20cm ² 以下の創傷面積当 たり：バイジュベックゲル 1 ×10 ⁸ ~1.2×10 ⁹ PFU/局所 投与/最大約12週間（用量 は試験段階により異なる）	有効性、薬 力学、薬物 動態、安全 性評価
B-VEC-03 (GEM-3) 海外第Ⅲ相二重 盲検比較試験	第Ⅲ相	多施設共同、二重 盲検、患者内無作 為化、プラセボ対 照	DEB 患者 31 例	年齢に応じてバイジュベッ クゲル 1.6~3.2×10 ⁹ PFU/週 単位投与量は創傷面積に基 づく 4 又は 8×10 ⁸ もしくは 1.2×10 ⁹ PFU/創傷 週 1 回局所投与/約 26 週間	有効性、安 全性評価
B-VEC-EX-02 海外第Ⅲ相非盲 検継続投与試験	第Ⅲ相	多施設共同、 非盲検継続	DEB 患者 47 例	バイジュベックゲル最大投 与量 10 ⁹ PFU/mL (3 歳未満は半量) / 週 1 回局所投与/最長 112 週間	有効性、安 全性評価
B-VEC-EX-02-JP 国内第Ⅲ相非盲 検継続投与試験	第Ⅲ相	多施設共同、 非盲検継続	日本人 DEB 患者 5 例	年齢に応じてバイジュベッ クゲル 2.0 又は 4.0×10 ⁹ PFU/週 週 1 回局所投与/最長 52 週 間	有効性、安 全性評価
B-VEC-EX-02 (PRO-HF-01) 海外ヒューマン ・ファクター検 証試験	—	単施設、非盲検	医療従事者 21 例（うち 合格者 15 例）	模擬バイジュベックゲル 〈1 週間の最大投与量〉 1×10 ⁹ PFU/週	バイジュベ ックゲルの 在宅投与の 検証
B-VEC-EX-02 (PRO-HF-02) 海外ヒューマン ・ファクター 検証試験	—	単施設、非盲検	医療従事者 35 例 患者/介護 者 14 例	模擬バイジュベックゲルを 創傷面積に応じた用量	バイジュベ ックゲルの 在宅投与の 検証

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

該当資料なし

2) 薬力学的試験

海外第 I / II 相非盲検比較試験 (KB103-001 試験) (海外データ) ^{7, 8)}

目的	【主要目的】 ・ プラセボと比較したバイジュベックゲル投与に関連する有害事象の発現率（安全性評価） ・ バイジュベックゲル投与後の機能的 COL7 発現及び係留線維（アンカリングフィブリル）形成の存在を確認し、疾患における分子矯正を実証する 【その他の主要目的】 ・ 8、10 及び 12 週目における創傷の完全閉鎖※1 の割合 ・ 創傷完全閉鎖までの時間※2 及び創傷閉鎖期間※3 の比較 ※1 創傷表面積がベースライン時から 90%以上減少 ※2 最初の投与から創傷が完全閉鎖※1 するまでの期間 ※3 創傷が完全閉鎖※1 してから同じ創傷が最初に再開口（ベースライン時から 90%以下に減少）するまでの期間																													
試験デザイン	単施設（米国）、非盲検、患者内無作為化、プラセボ対照																													
対象	RDEB 患者 12 例 <table><tr><td></td><td>〈第Ⅰ相〉 2 例</td><td>〈第Ⅱ相 a パート〉 4 例</td><td>〈第Ⅱ相 b パート〉 5 例</td><td>〈第Ⅱ相 c パート〉 1 例</td></tr><tr><td>症例数内訳 [患者番号]</td><td>成人 2 例 [1a、2a]</td><td>成人 2 例 [01※1、02※2] 小児 2 例 [03※1、04※1]</td><td>小児 2 例 [05※1、06※1] 成人 3 例 [07、08、09※1]</td><td>小児 1 例 [10※3]</td></tr><tr><td>創傷の選択</td><td>10cm²以下・2 カ所 バイジュベックゲル： 1 カ所 プラセボ： 1 カ所</td><td>20cm²以下・3 カ所 バイジュベックゲル： 2 カ所 プラセボ： 1 カ所</td><td>20cm²以下・3 カ所 バイジュベックゲル： 2 カ所 プラセボ： 1 カ所</td><td>50cm²以下・3 カ所 バイジュベックゲル： 2 カ所 プラセボ： 1 カ所</td></tr><tr><td>バイジュベックゲル投与量/創傷</td><td>最大 1×10⁸PFU/日 局所投与</td><td>3×10⁸PFU/日 局所投与</td><td>1×10⁸～ 1.2×10⁹PFU/日 局所投与</td><td>8×10⁸～ 1.57×10⁹PFU/回 局所投与</td></tr><tr><td>投与日</td><td>[1a] 1、3、30、32 日目 [2a] 1、3、15、28、 30、43 日目</td><td>1、2、3、4、5 日目</td><td>2 週間連続で約 2～3 日ごと （創傷が開いている場合、30、60、90 日目にも投与）</td><td>2 サイクル サイクル 1： 25 日間 20 回 サイクル 2： 24 日間 21 回</td></tr></table> ※1 第Ⅱ相 a パート終了後に約 3 カ月間のウォッシュアウト期間を経て、b パートに別の創傷で再登録 a パート [01] →b パート [09]：30、44（予定外）、60 日目に追加投与 a パート [03] →b パート [06]：30 日目に追加投与 a パート [04] →b パート [05]：30、46 日目（予定外）追加投与 ※2 a パート [02]：最初の 5 日間は 6×10⁸PFU/日を局所投与、忍容性良好だが、通院不能のため試験中止（PP 集団からは除外） ※3 c パート [10]：創傷サイズに差があるため、安全性のみ解析 [ITT（intent-to-treat）集団、PP（per-protocol）集団からは除外]						〈第Ⅰ相〉 2 例	〈第Ⅱ相 a パート〉 4 例	〈第Ⅱ相 b パート〉 5 例	〈第Ⅱ相 c パート〉 1 例	症例数内訳 [患者番号]	成人 2 例 [1a、2a]	成人 2 例 [01※1、02※2] 小児 2 例 [03※1、04※1]	小児 2 例 [05※1、06※1] 成人 3 例 [07、08、09※1]	小児 1 例 [10※3]	創傷の選択	10cm ² 以下・2 カ所 バイジュベックゲル： 1 カ所 プラセボ： 1 カ所	20cm ² 以下・3 カ所 バイジュベックゲル： 2 カ所 プラセボ： 1 カ所	20cm ² 以下・3 カ所 バイジュベックゲル： 2 カ所 プラセボ： 1 カ所	50cm ² 以下・3 カ所 バイジュベックゲル： 2 カ所 プラセボ： 1 カ所	バイジュベックゲル投与量/創傷	最大 1×10 ⁸ PFU/日 局所投与	3×10 ⁸ PFU/日 局所投与	1×10 ⁸ ～ 1.2×10 ⁹ PFU/日 局所投与	8×10 ⁸ ～ 1.57×10 ⁹ PFU/回 局所投与	投与日	[1a] 1、3、30、32 日目 [2a] 1、3、15、28、 30、43 日目	1、2、3、4、5 日目	2 週間連続で約 2～3 日ごと （創傷が開いている場合、30、60、90 日目にも投与）	2 サイクル サイクル 1： 25 日間 20 回 サイクル 2： 24 日間 21 回
	〈第Ⅰ相〉 2 例	〈第Ⅱ相 a パート〉 4 例	〈第Ⅱ相 b パート〉 5 例	〈第Ⅱ相 c パート〉 1 例																										
症例数内訳 [患者番号]	成人 2 例 [1a、2a]	成人 2 例 [01※1、02※2] 小児 2 例 [03※1、04※1]	小児 2 例 [05※1、06※1] 成人 3 例 [07、08、09※1]	小児 1 例 [10※3]																										
創傷の選択	10cm ² 以下・2 カ所 バイジュベックゲル： 1 カ所 プラセボ： 1 カ所	20cm ² 以下・3 カ所 バイジュベックゲル： 2 カ所 プラセボ： 1 カ所	20cm ² 以下・3 カ所 バイジュベックゲル： 2 カ所 プラセボ： 1 カ所	50cm ² 以下・3 カ所 バイジュベックゲル： 2 カ所 プラセボ： 1 カ所																										
バイジュベックゲル投与量/創傷	最大 1×10 ⁸ PFU/日 局所投与	3×10 ⁸ PFU/日 局所投与	1×10 ⁸ ～ 1.2×10 ⁹ PFU/日 局所投与	8×10 ⁸ ～ 1.57×10 ⁹ PFU/回 局所投与																										
投与日	[1a] 1、3、30、32 日目 [2a] 1、3、15、28、 30、43 日目	1、2、3、4、5 日目	2 週間連続で約 2～3 日ごと （創傷が開いている場合、30、60、90 日目にも投与）	2 サイクル サイクル 1： 25 日間 20 回 サイクル 2： 24 日間 21 回																										
主な選択基準	1. RDEB の臨床診断を有する 2. 年齢：〈第Ⅰ相〉18 歳以上、〈第Ⅱ相 a パート〉5 歳以上、〈第Ⅱ相 b パート〉2 歳以上、〈第Ⅱ相 c パート〉2 歳以上 3. 遺伝学的検査、免疫蛍光法（IF：immunofluorescence）、免疫電子顕微鏡法（IEM：immunoelectron microscopy）により RDEB 診断が確定している 4. 非コラーゲン 2 領域（NC2）陰性（LH24 抗体で評価）、非コラーゲン 1 領域（NC1）陽性 [この基準は、本試験（第Ⅰ相）の最初の成人 2 例に適用される。それ以降の患者は NC1 陽性又は NC1 陰性となる可能性がある] 5. RDEB COL7A1 変異が確認されている 6. 創傷サイズ/表面積：〈第Ⅰ相〉10cm²以下 2 カ所、〈第Ⅱ相 a パート及び b パート〉20cm²以下 3 カ所以上、〈第Ⅱ相 c パート〉50cm²以下の 2 カ所以上																													

主な除外基準	1. 医学的に不安定で、調査センターへの移動が困難な場合 2. ヒト免疫不全ウイルス感染症、B 型肝炎、C 型肝炎の活動性感染等、本臨床試験への参加を複雑にし、かつ／又は本臨床試験の安全性を損なうと予想される医学的疾患の存在がある 3. ELISA、間接免疫蛍光顕微鏡法、ウエスタンブロット法、又は酵素標識イムノスポット（ImmunoSpot®）による細胞媒介免疫で証明された COL7 に対する血清抗体陽性（スクリーニング後 12 ヶ月以内に陰性であった患者は適格である） 4. 投与を受ける部位に活動性の感染症がある 5. 全身感染の証拠がある 6. 治験製品の成分に対する既知のアレルギーがある 7. 投与部位に扁平上皮癌の現認又は既往歴がある 8. 薬物又はアルコール依存症 9. 局所麻酔（リドカイン／プリロカイン※¹クリーム）に対する過敏症 10. 過去 3 ヶ月以内に RDEB 投与のための化学的又は生物学的試験製剤を投与されたことがある 11. 過去に遺伝子治療や細胞治療の治験製品を投与されたことのある特定の創傷がある 12. 7 日以内に全身性抗生物質を服用したことのある患者 13. 妊娠検査陽性又は授乳中の者 14. 治験責任医師が臨床的に重大な異常があると判断した場合 ※¹ 本邦ではプロピトカインの名称で承認されている
試験方法	分子矯正を確認するため、バイジュベックゲル投与部位（バイジュベックゲルの局所及び皮内投与部位）の生検を行い、IF による機能的 COL7 産生と IEM による係留線維（アンカリングフィブリル）形成を評価した。また、曝露前後の抗 COL7 抗体及び抗 HSV-1 抗体を得るために血清が採取された。 全長機能性 COL7 の評価のために、投与部位の無傷の皮膚から生検が採取された標的創傷は来院時及び在宅で創傷モニタリングアプリケーションにより画像化された。 第Ⅱ相では、患者内無作為化のため、患者 1 例につき、最大 3 ヶ所の大きさの一致した標的創傷を設定した。 第Ⅰ/Ⅱ相非盲検比較試験では、約 12 週間にわたって様々な投与レジメンと投与サイクルが観察期間と交互に繰り返された（詳細は p.12 のとおり）。標的創傷は、投与後最大 12 週間及び長期追跡期間中、遠隔撮影を用いて投与期間外の閉鎖期間をモニタリングした。
評価項目 [第Ⅰ相]	【有効性】 主要評価項目： ・有害事象の発現による安全性の評価 ・機能的 COL7 発現の評価（IF 及び qPCR による COL7 mRNA の解析） ・IEM による係留線維（アンカリングフィブリル）発現の評価 副次評価項目： ・創傷面積の減少 ・創傷閉鎖の持続 ・臨床検査値、バイタルサイン、身体検査、免疫原性（抗 HSV-1 抗体、抗 COL7 抗体）

評価項目 [第Ⅱ相]	【有効性】 主要評価項目： ・ 8、10 及び 12 週目における創傷の完全閉鎖^{※1}の割合 ・ 創傷完全閉鎖までの時間^{※2} ・ 創傷閉鎖期間^{※3} 副次評価項目： ・ 創傷の治験責任医師による皮膚病変の全般的な評価（IGA）スコアのベースラインからの変化 ・ PRO の疼痛スコアのベースラインからの変化 その他の評価項目： ・ IF による機能的 COL7 の発現 ・ IEM による係留線維（アンカリングフィブリル）の発現 【安全性】 ・ 有害事象 ・ 臨床検査値、バイタルサイン、身体検査、免疫原性（抗 HSV-1 抗体、抗 COL7 抗体） ※1 創傷表面積がベースライン時から 90%以上減少 ※2 最初の投与から創傷が完全閉鎖^{※1}するまでの期間 ※3 創傷が完全閉鎖^{※1}してから同じ創傷が最初に再開口（ベースライン時から 90%以下に減少）するまでの期間
解析計画	3つの解析対象集団が定義された。 ・ 安全性解析対象集団：治験製品が投与された全患者 ・ ITT 集団：治験製品が投与され、少なくとも 1 回の投与後ペア創傷評価を行った全患者 ・ PP 集団：治験製品が投与され、少なくとも 1 回の投与後ペア創傷評価を行い、計画どおりにプロトコルを完了した全患者 【主要解析（ITT 集団）】 ・ 創傷の完全閉鎖^{※1}：DEB 創傷部位の創傷がベースライン時から完全閉鎖^{※1}した割合は、時点（8、10 及び 12 週目）で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。さらに、Breslow-Day 検定による週ごとの評価（8、10 及び 12 週目）に関する p 値も示した^{※2}。 ・ 創傷の完全閉鎖までの時間^{※3}：投与別に log-rank 検定を用いて比較した。 ・ 創傷閉鎖期間^{※4}：投与別に log-rank 検定を用いて比較した。 【副次解析】 ・ 創傷の IGA スコア及び PRO の疼痛スコアについては、統計的比較は行わなかった。 ※1 創傷表面積がベースライン時から 90%以上減少 ※2 文献（Gurevich I, et al. Nat Med. 2022; 28: 780-788）では、規制当局との協議及び更なる検討の結果、McNemar 検定が使用された ※3 最初の投与から創傷が完全閉鎖^{※1}するまでの期間 ※4 創傷が完全閉鎖^{※1}してから同じ創傷が最初に再開口（ベースライン時から 90%以下に減少）するまでの期間

結果
患者背景

		安全性解析対象 集団 (n=12)	ITT 集団 (n=11)
年齢（歳）	平均値±標準偏差 中央値（最小値，最大値）	20.3±8.05 19.5（10， 35）	21.3±7.72 21.0（13， 35）
	n（%）		
	12 歳以下	1（8.3）	0（0.0）
	13～18 歳	5（41.7）	5（45.5）
性別、n（%）	男性	9（75.0）	8（72.7）
	女性	3（25.0）	3（27.3）
人種、n（%）	白人	12（100.0）	11（100.0）
民族、n（%）	ヒスパニック又はラテン系	3（25.0）	3（27.3）
	その他	9（75.0）	8（72.7）
RDEB、n（%）		12（100.0）	11（100.0）
一次創傷サイズ（cm ² ）※1			
バイジュベック 群：	n		20
	平均値±標準偏差 中央値（最小値，最大値）	-	7.2±4.93 5.5（1.3， 15.6）
プラセボ群：	n		11
	平均値±標準偏差 中央値（最小値，最大値）	-	4.9±4.14 3.8（0.9， 16.1）
NC1 染色、 n（%）	+	12（100.0）	11（100.0）
NC2 染色、 n（%）	—	12（100.0）	11（100.0）
係留線維（アンカ リングフィブリル）、 n（%）	陰性	12（100.0）	11（100.0）
抗 COL7 抗体、 n（%）	陽性	3（25.0）	3（27.3）
	陰性	9（75.0）	8（72.7）

※1 〈第Ⅱ相 c パート〉の 1 例は創傷サイズが大きく（バイジュベック群 65.3cm² 及びプラセボ群の 36.2cm²）、プロトコル逸脱のため計算から除外

結果
有効性

(1) 免疫蛍光法 (IF) による COL7 の解析

バイジュベックゲル投与後の皮膚生検を行い、IF 分析により表皮基底膜部における COL7 NC1 領域及び NC2 領域の発現について評価した。投与前 (ベースライン時) の皮膚生検では、COL7 NC1 の存在が認められ、NC1 領域の蛍光強度 (正常ヒト皮膚と比較した蛍光強度、%) は、ベースライン時 (n=12) に 5~20%、2 週目 (n=2) に 80~100%、4 週目 (n=6) に 30~90%、8 週目 (n=2) に 80~90%、13 週目 (n=1) に 100%であった。

NC2 領域の蛍光強度 (%) は、ベースライン時 (n=12) に 0%、2 週目 (n=2) に 90~100%、4 週目 (n=6) に 0~90%、8 週目 (n=2) に 80~90%、13 週目 (n=1) に 100%であった。

また、[患者番号 08] の皮膚生検では、13 週目 (97 日目) の IF 画像から、NC1 領域及び NC2 領域の両方の発現並びに表皮基底膜部における線状沈着が認められ、さらに投与 2 週目 (15 日目) の NC2 発現を画像タイリングにより解析したところ、組織切片全体にわたって連続的な線状発現が示された (p.17)。

個々の患者の免疫蛍光法

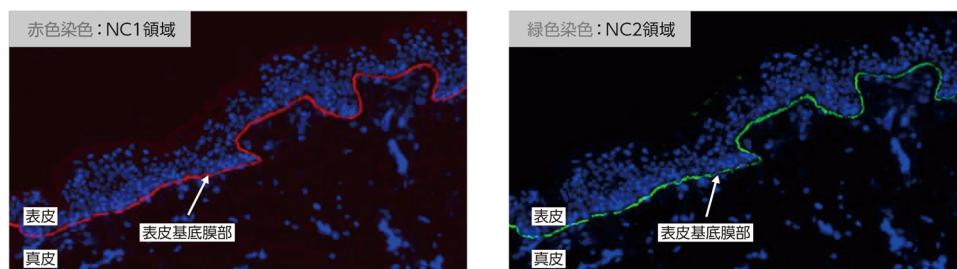
[患者番号]	来院	NC1 領域の蛍光強度%	NC2 領域の蛍光強度%
[1a]	ベースライン時	10	0
	4 週目	80	80
[2a]	ベースライン時	20	0
	8 週目	80	80
[01]	ベースライン時	10	0
	4 週目	80	70
[02]	ベースライン時 (脱落)	10	0
[03]	ベースライン時	5	0
	4 週目	30	0
[04]	ベースライン時	10	0
	4 週目	90	90
[05]	ベースライン時	10	0
	8 週目	90	90
[06]	ベースライン時	5	0
	1 週目	30	30
	4 週目	20	0
[07]	ベースライン時	5	0
	2 週目	80	90
	4 週目	80	90
[08]	ベースライン時	10	0
	2 週目	100	100
	13 週目	100	100
[09]	ベースライン時 (皮膚生検辞退)	10	0
[10]	ベースライン時 (皮膚生検辞退)	10	0

NC1 領域及び NC2 領域の蛍光強度 (%)

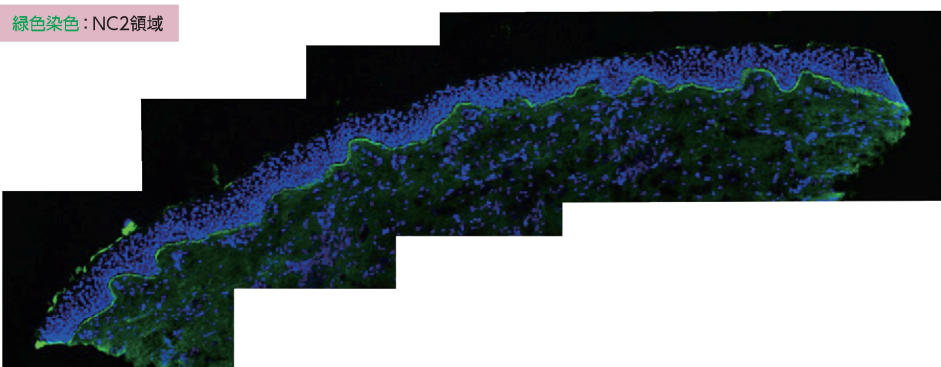
来院	NC1 領域の蛍光強度 (%)	NC2 領域の蛍光強度 (%)
ベースライン時 (n=12)	5~20	0
2 週目 (n=2)	80~100	90~100
4 週目 (n=6)	30~90	0~90
8 週目 (n=2)	80~90	80~90
13 週目 (n=1)	100	100

結果
有効性

バイジュベックゲル投与による免疫蛍光法像 [患者番号 07 及び 08]
[患者番号 08] [創傷 1] (13 週目 : 97 日目) (青色 : 核酸染色)

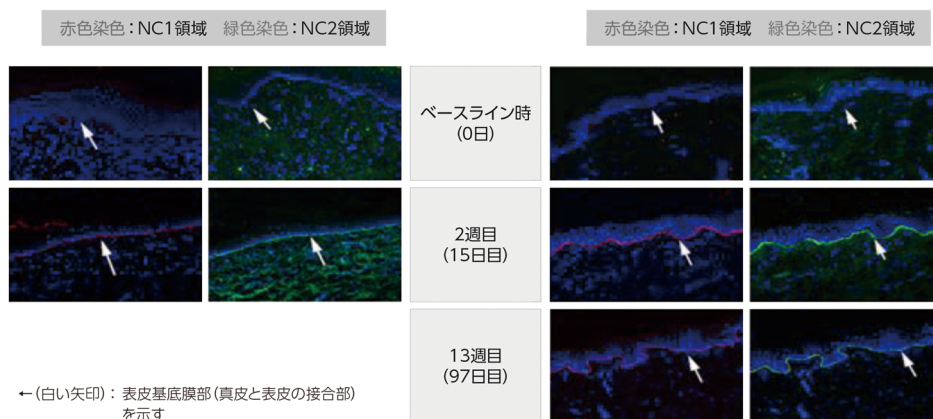


[患者番号 08] [創傷 8] (2 週目 : 15 日目) (青色 : 核酸染色)



[患者番号 07]

[患者番号 08]



(2) 免疫電子顕微鏡法 (IEM) による係留線維 (アンカリングフィブリル) の分析
[第 I 相試験における主要評価項目、第 II 相試験におけるその他の評価項目]
ベースライン時及びバイジュベックゲル投与後の皮膚生検^{※1}を行い、IEM 分析により係留線維 (アンカリングフィブリル) の存在を評価したところ、正常皮膚の NC1 及び NC2 染色は、ベースライン時 25%未満であったが、バイジュベックゲル投与 2~13 週目には表皮基底膜部に係留線維 (アンカリングフィブリル) が検出され、局在していることが観察された。また、[患者番号 08] の皮膚生検では、13 週目の治癒した皮膚で、COL7 NC1 の基板局在が増加し、COL7 NC2 が基板の約 300nm 下に局在しており、バイジュベックゲルで処理した部位の代表的な IEM データからは、機能的な完全長 COL7 の存在を示す、成熟した係留線維 (アンカリングフィブリル) を伴う NC1 及び NC2 染色が陽性であることが示された (p.18)。
※1 皮膚生検を行った 9 例のうち 6 例のバイジュベックゲル投与後の生検は、輸送中に真皮と表皮が剥離したため分析できなかった

結果 有効性	個々の患者の免疫電子顕微鏡法による係留線維（アンカリングフィブリル）の分析		
	[患者番号]	来院	正常皮膚の NC1 染色及び NC2 染色との比較
			NC1 領域 NC2 領域
	[2a]	ベースライン時 2 週目 8 週目	25%未満 25～75% 75～100%
	[07]	ベースライン時 2 週目	25%未満 75～100%
	[08]	ベースライン時 2 週目 13 週目	25%未満 75～100% 75～100%

バイジュベックゲル投与による免疫電子顕微鏡法像 [患者番号 08]

	NC1 領域		NC2 領域
ベースライン時 (0日)		ベースライン時 (0日)	
13週目 (97日目)		13週目 (97日目)	

← (白い矢印) :
基底板領域におけるNC1 領域の免疫電子顕微鏡法陽性 (局在の増加) を示す

← (白い矢印):
基底板領域から約300nm離れたNC2 領域に対する免疫電子顕微鏡法と関連した成熟したバンド状の係留線維 (アンカリングフィブリル) の存在を示す

バイジュベックゲル投与による免疫電子顕微鏡法像 [患者番号 08]

	NC2 染色: 基底板から離れた黒色染色されたドットの位置が、ヒトCOL7 NC2領域であることに注目。成熟した係留線維 (アンカリングフィブリル) も確認できる

結果 有効性	(3) 創傷の完全閉鎖の割合 (ITT 集団) [第Ⅱ相試験における主要評価項目] 8、10 及び 12 週目における創傷の完全閉鎖 ^{※1} の割合は、バイジュベック群でそれぞれ 82.4、75.0 及び 85.7%、プラセボ群 (完全閉鎖 ^{※1} した創傷数/全創傷数) でそれぞれ 0/8、2/6 及び 1/7 であり、両群間に有意差が認められた (p<0.0001、層別化 Cochran-Mantel-Haenszel 検定 ^{※2} 、多重性の調整なし)。			
	創傷の完全閉鎖 ^{※1} の割合 (ITT 集団)			
	来院	完全閉鎖 ^{※1} した創傷数/全創傷数 (%)		群間差 (95%信頼区間) ^{※2}
		バイジュベック群	プラセボ群	
	8 週目	14/17 (82.4)	0/8	82.4 (64.2, 100.0)
	10 週目	12/16 (75.0)	2/6	41.7 (-1.6, 84.9)
	12 週目	12/14 (85.7)	1/7	71.4 (39.7, 100.0)
	<0.0001			
	^{※1} 創傷表面積がベースライン時から 90%以上減少 ^{※2} 時点 (8、10 及び 12 週目) で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定			
	(4) 創傷完全閉鎖までの時間 (ITT 集団) [第Ⅱ相試験における主要評価項目] 創傷完全閉鎖までの時間 ^{※1} (中央値) は、バイジュベック群で 13.5 日、プラセボ群で 22.5 日であり、両群間に有意差が認められた (p=0.0216、log-rank 検定、多重性の調整なし)。			
	創傷完全閉鎖までの時間 ^{※1} (ITT 集団)			
		バイジュベック群	プラセボ群	p 値 ^{※2} (多重性の調整なし)
	創傷完全閉鎖までの時間 ^{※1} (日)、中央値 (95%信頼区間) ^{※3}	13.5 (8, 21)	22.5 (8, 64)	0.0216
	^{※1} 最初の投与から創傷が完全閉鎖 (創傷表面積がベースライン時から 90%以上減少) するまでの時間 ^{※2} log-rank 検定 ^{※3} Kaplan-Meier 法により推定			
	(5) 創傷閉鎖期間 (ITT 集団) [第Ⅰ相試験における副次評価項目、第Ⅱ相試験における主要評価項目] 創傷閉鎖期間 ^{※1} (中央値) は、バイジュベック群で 103 日、プラセボ群で 16.5 日であり、両群間に有意差が認められた (p=0.0009、log-rank 検定、多重性の調整なし)。			
	創傷閉鎖期間 ^{※1} (ITT 集団)			
		バイジュベック群	プラセボ群	p 値 ^{※2} (多重性の調整なし)
	創傷閉鎖期間 ^{※1} (日)、中央値 (95%信頼区間) ^{※3}	103 (94, 118)	16.5 (0, 66)	0.0009
	^{※1} 創傷が完全閉鎖 (創傷表面積がベースライン時から 90%以上減少) してから同じ創傷が最初に再開 (ベースライン時から 90%以下の減少) するまでの期間 ^{※2} log-rank 検定 ^{※3} Kaplan-Meier 法により推定			
	(6) 創傷の治験責任医師による皮膚病変の全般的な評価 (IGA) スコアの変化 (ITT 集団) [第Ⅱ相試験における副次評価項目] 創傷の IGA スコア ^{※1} において、30、60 及び 90 日目に完全閉鎖 (治癒率 100%) した創傷数は、バイジュベック群でそれぞれ 4/13 例 (30.8%)、4/10 例 (40.0%) 及び 5/6 例、プラセボ群で 1/5 例、0/5 例及び 0/3 例であった。			

結果 有効性	IGA スコア※ ¹ (ITT 集団)					
	来院	創傷の IGA スコア※ ¹	バイジュベック群		プラセボ群	
			N※ ²	n (%)	N※ ²	n
	30 日目	完全閉鎖 (治癒率 100%)	13	4 (30.8)	5	1
		治癒率 0～49%		4 (30.8)		4
		治癒率 50～74%		2 (15.4)		0
		治癒率 75～100%未満		3 (23.1)		0
	60 日目	完全閉鎖 (治癒率 100%)	10	4 (40.0)	5	0
		治癒率 0～49%		1 (10.0)		3
		治癒率 50～74%		0 (0.0)		0
		治癒率 75～100%未満		5 (50.0)		2
	90 日目	完全閉鎖 (治癒率 100%)	6	5	3	0
		治癒率 0～49%		0		2
		治癒率 50～74%		0		0
		治癒率 75～100%未満		1		1
※ ¹ 治験責任医師が、ベースライン時、3、5、15、30、60 及び 90 日目に、治癒率 0～49%、50～74%、75～100%未満、完全閉鎖 (治癒率 100%) を評価						
※ ² 特定の来院時に評価された創傷数						
(7) 患者報告アウトカム (PRO) の疼痛スコア (ITT 集団) [第Ⅱ相試験における副次評価項目]						
ベースライン時、30、60 及び 90 日目の PRO の疼痛スコア (平均値) は、バイジュベック群でそれぞれ 3.43、0.83、0.40 及び 1.50、プラセボ群で 4.00、3.40、2.60 及び 2.50 であった。						
PRO の疼痛スコア (ITT 集団)						
来院	PRO の疼痛スコア					
	記述統計	バイジュベック群 (N=11)		プラセボ群 (N=11)		
ベースライン時	n 平均値±標準偏差 中央値 (最小値, 最大値)	7 3.43±2.89 3.50 (0.0, 7.0)		7 4.00±3.06 5.00 (0.0, 7.0)		
30 日目	n 平均値±標準偏差 中央値 (最小値, 最大値)	6 0.83±1.03 0.50 (0.0, 2.5)		5 3.40±3.29 4.00 (0.0, 7.0)		
60 日目	n 平均値±標準偏差 中央値 (最小値, 最大値)	5 0.40±0.55 0.00 (0.0, 1.0)		5 2.60±3.21 1.00 (0.0, 7.0)		
90 日目	n 平均値±標準偏差 中央値 (最小値, 最大値)	4 1.50±2.38 0.50 (0.0, 5.0)		4 2.50±2.52 2.00 (0.0, 6.0)		
結果 安全性	有害事象の発現率は 75.0% (9/12 例) であった。治験担当医師により、治験製品に関連した可能性がある判断された有害事象の発現率は 33.3% (4/12 例) だった。4 例のうち、治験製品に関連した可能性のある有害事象が 19 件認められ、注射部位疼痛、化膿性分泌物 (創傷部)、適用部位そう痒感、注射部位腫脹、適用部位紅斑、適用部位発疹、疲労、冷感、注射部位紅斑、味覚異常、発熱、咽喉刺激感及び創合併症 (腕の創傷のそう痒) であった。19 件のうち 12 件は皮内注射に関連した事象であった。					
	本試験において、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。 (MedDRA version 21.1)					

注) 承認外の用法及び用量を含む (「V. 3. 用法及び用量又は使用方法」の項参照)

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 (B-VEC-03 [GEM-3] 試験) (海外データ) ^{9, 10)}

目的	【主要目的】 小児、青年及び成人の DEB 患者において、標準治療に加えてバイジュベックゲル（一般名：ベレマゲン ゲペルパペク）を局所投与することにより、プラセボと比較して創傷治癒が改善するかどうかを評価すること。
試験デザイン	多施設共同（米国 3 施設）、二重盲検、患者内無作為化、プラセボ対照
対象	生後 6 ヶ月以上の DEB 患者 31 例（18 歳以下：19 例／19 歳以上：12 例）
主な選択基準	- インフォームド・コンセント時の年齢が生後 6 ヶ月以上 - DEB の臨床診断を有する - COL7A1 を含む遺伝学的検査による DEB 診断が確定している（DDEB 又は RDEB） - 以下の基準を満たす 2 つの皮膚創傷 - 部位：大きさ、外観、解剖学的部位が類似している - 外観：肉芽組織が十分にあり、血管新生が良好で、感染していない
主な除外基準	- 投与される部位における扁平上皮癌（SCC：squamous cell carcinoma）の現病歴又は既往歴 - 投与 1 週目に化学療法又は免疫療法を受けている - 局所麻酔（リドカイン／プリロカイン※1 クリーム）に対する過敏症 - 過去 3 ヶ月以内に臨床試験に参加している（バイジュベックゲル投与を含まない）もしくは皮膚移植を受けている ※1 本邦ではプロピトカインの名称で承認されている
試験方法	治験責任医師が選択した各一次創傷ペア※1 に、無作為化スケジュールに基づいて、バイジュベックゲル又はプラセボを最大 26 週間又は創傷が完全閉鎖（100%）するまで局所投与した。 患者の年齢に基づくバイジュベックゲルの最大週投与量： - 生後 6 ヶ月～3 歳未満：1.6×10⁹ PFU/週 3 歳～6 歳未満：2.4×10⁹ PFU/週 6 歳以上：3.2×10⁹ PFU/週 創傷面積に基づくバイジュベックゲルの単位投与量： 20cm² 未満：4×10⁸ PFU/創傷 20～40cm² 未満：8×10⁸ PFU/創傷 40～60cm²：1.2×10⁹ PFU/創傷 治験製品投与後、患者は投与した創傷を約 24 時間覆っておいた。 主な選択基準 対象患者 (n=31)： ■ 生後 6 ヶ月以上 ■ 遺伝子検査による DEB の確定診断 ■ 大きさ、外観、解剖学的部位が類似している 2 つの皮膚創傷（一次創傷ペア） 一次創傷ペア※2 患者内無作為化 (1:1) 二重盲検 二次創傷 (各患者最大 4 ヶ所まで) バイジュベック群 (創傷が閉鎖するまで、週 1 回の治療を行う。創傷が開いた場合は治療を再開) プラセボ群 (創傷が閉鎖するまで、週 1 回の治療を行う。創傷が開いた場合は治療を再開) 安全性追跡調査 (30日間) 海外第Ⅲ相 OLE試験 B-VEC-EX-02 重要な副次評価項目： 3 ヶ月後 (8 及び 10 週目、又は 10 及び 12 週目) の創傷の完全治癒※3 率 主要評価項目： 6 ヶ月後 (22 及び 24 週目、又は 24 及び 26 週目) における創傷の完全治癒※3 率

- ※1 各患者で、サイズ、解剖学的部位及び外観が類似している 2 つの一致した創傷
- ※2 各患者が自分自身の対照となる。プロトコル改定前に登録した 10 例は 1 つ以上のペアを選択していたが、22、24 及び 26 週目の主要評価項目評価時点より前にそれぞれ 1 つのペアを選択
- ※3 最初の創傷部位の完全（100%）な閉鎖と定義、治験責任医師による評価では、排液のない皮膚の再上皮化とした（連続 2 週間以上の創傷完全治癒が条件）

試験方法	【創傷の選択】 ・各患者において、大きさ、解剖学的部位及び外観が類似している2つの一致した創傷（一次創傷ペア）を選択した。 ・マッチした創傷ペアはバイジュベック群及びプラセボ群に無作為に割り付けられ、一方の創傷には週1回バイジュベックゲルが投与され、他方の創傷にはプラセボが投与された。投与する単位用量は、ベースライン時の創傷面積に基づいて決定した。 ・一次創傷の1つが完全に閉鎖した場合、その創傷は週1回の投与を中止した（治験責任医師が判断）。しかし、隣接する創傷（最初に選択した創傷から約2～3cm離れた創傷）が開いた場合、最初の一次創傷が閉鎖したと判定されても、その隣接する創傷に投与された可能性がある。その創傷への投与は、その後の診察で治験責任医師により創傷が開いていると判断した時点で再開された。この投与方法は26週間の投与期間中続けられた。 ・一次創傷に加え、治験責任医師は各患者の一致しない二次創傷を選択し、非盲検下でバイジュベックゲルを投与した。二次創傷への総投与量は、週1回投与の残りの投与量を超えないようにした。残りの週投与量は、最大週投与量（年齢に基づく）と一次創傷ペアの投与に使用された週単位投与量との差として計算された（二次創傷に使用できる残りの週単位用量はベースライン時で固定）。二次創傷に対するバイジュベックゲルの単位用量は各創傷の面積に依存した。
評価項目	【有効性】 主要評価項目： ・6ヵ月後（22及び24週目、又は24及び26週目）における創傷の完全治癒^{※1}率（ITT集団）[検証的な解析項目] 重要な副次評価項目： ・3ヵ月後（8及び10週目、又は10及び12週目）における創傷の完全治癒^{※1}率 その他の副次評価項目： ・22、24及び26週目における創傷被覆材交換時の疼痛重症度 〈6歳以上〉VAS（Visual Analogue Scale）スコア（視覚評価尺度） 〈6歳未満〉FLACC-R（Face, Legs, Activity, Cry, Consolability-Revised）スケール（小児疼痛評価スケール） ・〈12歳以上〉EQ-5D-5L（EuroQol-5Dimension-5Level）（健康状態の評価尺度）及び Skindex-29 スコア（皮膚特有の健康関連 QOL 指標） 【安全性】 ・有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体検査、免疫原性（抗 HSV-1 抗体、抗 COL7 抗体） ※1 最初の創傷部位の完全（100%）な閉鎖と定義、治験責任医師による評価では、排液のない皮膚の再上皮化とした（連続2週間以上の創傷完全治癒が条件）
解析計画	4つの解析対象集団が定義された。 ・ITT 集団：治験製品投与の有無にかかわらず、一次創傷ペアが無作為化された全患者 ・mITT（modified ITT）集団：一次創傷ペアが無作為化され、治験製品が投与され、ベースライン後の主要評価項目の評価が少なくとも1回行われた全患者 ・PP 集団：重大なプロトコル逸脱なく試験を完了した安全性解析対象集団の全患者 ・安全性解析対象集団：治験製品が投与された全患者 【主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析】 データの対の性質を考慮し、McNemar 検定を用いた（帰無仮説：両側第1種過誤 0.05）が、本試験は標本サイズが小さいため、正確 McNemar 検定を使用した。帰無仮説の検定に加えて、バイジュベックゲル治療による治療効果の大きさを示すために、McNemar オッズ比とその 95%信頼区間をまとめた。McNemar オッズ比は、不一致ペア B（バイジュベックゲル治癒とプラセボ非治癒）と C（バイジュベックゲル非治癒とプラセボ治癒）の数の比であった。

解析計画	主要評価項目のデータが欠測している患者については、多重代入法を用いた。多重代入法は欠測した主要有効性評価項目評価値を、入手可能なデータに基づいて欠測したデータポイントの値を予測するモデルに基づき、欠測のメカニズムが MAR (missing at random) であると仮定して、m=10 のもっともらしい値で置き換えるものである。この一連の値は、補完されるべき正しい値に関する不確実性を表している。10 個の完全なデータセット (SAS PROC MI で構成) のそれぞれを、関連する統計手順で分析した。																																																																		
結果 患者背景	<table> <tr> <th colspan="2"></th><th>ITT 集団／安全性解析 対象集団 (n=31)</th></tr> <tr> <td rowspan="4">年齢 (歳)</td><td>平均値±標準偏差 中央値 (最小値, 最大値)</td><td>17.2±10.70 16.1 (1, 44)</td></tr> <tr> <td>n (%)</td><td></td></tr> <tr> <td>12 歳以下</td><td>10 (32.3)</td></tr> <tr> <td>13～18 歳</td><td>9 (29.0)</td></tr> <tr> <td rowspan="2">性別、n (%)</td><td>男性</td><td>20 (64.5)</td></tr> <tr> <td>女性</td><td>11 (35.5)</td></tr> <tr> <td rowspan="3">人種、n (%)</td><td>白人</td><td>20 (64.5)</td></tr> <tr> <td>アジア人</td><td>6 (19.4)</td></tr> <tr> <td>アメリカ又はアラスカ先住民</td><td>5 (16.1)</td></tr> <tr> <td rowspan="2">民族、n (%)</td><td>ヒスパニック又はラテン系</td><td>16 (51.6)</td></tr> <tr> <td>その他</td><td>15 (48.4)</td></tr> <tr> <td rowspan="2">遺伝子型、n (%)</td><td>DDEB</td><td>1 (3.2)</td></tr> <tr> <td>RDEB</td><td>30 (96.8)</td></tr> <tr> <td colspan="3">一次創傷サイズ (cm²)</td></tr> <tr> <td rowspan="4">バイジュベック群：</td><td>平均値±標準偏差 中央値 (最小値, 最大値)</td><td>14.4±12.7 10.6 (2.3, 57.3)</td></tr> <tr> <td>n (%)</td><td></td></tr> <tr> <td>20cm² 未満</td><td>23 (74.2)</td></tr> <tr> <td>20～40cm² 未満</td><td>6 (19.4)</td></tr> <tr> <td rowspan="4">プラセボ群：</td><td>平均値±標準偏差 中央値 (最小値, 最大値)</td><td>15.6±12.1 10.4 (2.3, 51.5)</td></tr> <tr> <td>n (%)</td><td></td></tr> <tr> <td>20cm² 未満</td><td>22 (71.0)</td></tr> <tr> <td>20～40cm² 未満</td><td>8 (25.8)</td></tr> <tr> <td rowspan="2">抗 HSV-1 抗体、n/N (%)※1</td><td>陽性</td><td>14/22 (63.6)</td></tr> <tr> <td>陰性※2</td><td>8/22 (36.4)</td></tr> <tr> <td rowspan="2">抗 COL7 抗体、n/N (%)※1</td><td>陽性※3</td><td>1/22 (4.5)</td></tr> <tr> <td>陰性</td><td>21/22 (95.5)</td></tr> </table> ※1 ベースライン時に血清サンプルが採取された 22 例に対する割合 ※2 2 倍連続希釈液のいずれでもプラークの減少が観察されない場合、そのサンプルは陰性とした ※3 シグナルが 20RU/mL 超の場合、そのサンプルは陽性とした				ITT 集団／安全性解析 対象集団 (n=31)	年齢 (歳)	平均値±標準偏差 中央値 (最小値, 最大値)	17.2±10.70 16.1 (1, 44)	n (%)		12 歳以下	10 (32.3)	13～18 歳	9 (29.0)	性別、n (%)	男性	20 (64.5)	女性	11 (35.5)	人種、n (%)	白人	20 (64.5)	アジア人	6 (19.4)	アメリカ又はアラスカ先住民	5 (16.1)	民族、n (%)	ヒスパニック又はラテン系	16 (51.6)	その他	15 (48.4)	遺伝子型、n (%)	DDEB	1 (3.2)	RDEB	30 (96.8)	一次創傷サイズ (cm ²)			バイジュベック群：	平均値±標準偏差 中央値 (最小値, 最大値)	14.4±12.7 10.6 (2.3, 57.3)	n (%)		20cm ² 未満	23 (74.2)	20～40cm ² 未満	6 (19.4)	プラセボ群：	平均値±標準偏差 中央値 (最小値, 最大値)	15.6±12.1 10.4 (2.3, 51.5)	n (%)		20cm ² 未満	22 (71.0)	20～40cm ² 未満	8 (25.8)	抗 HSV-1 抗体、n/N (%)※1	陽性	14/22 (63.6)	陰性※2	8/22 (36.4)	抗 COL7 抗体、n/N (%)※1	陽性※3	1/22 (4.5)	陰性	21/22 (95.5)
		ITT 集団／安全性解析 対象集団 (n=31)																																																																	
年齢 (歳)	平均値±標準偏差 中央値 (最小値, 最大値)	17.2±10.70 16.1 (1, 44)																																																																	
	n (%)																																																																		
	12 歳以下	10 (32.3)																																																																	
	13～18 歳	9 (29.0)																																																																	
性別、n (%)	男性	20 (64.5)																																																																	
	女性	11 (35.5)																																																																	
人種、n (%)	白人	20 (64.5)																																																																	
	アジア人	6 (19.4)																																																																	
	アメリカ又はアラスカ先住民	5 (16.1)																																																																	
民族、n (%)	ヒスパニック又はラテン系	16 (51.6)																																																																	
	その他	15 (48.4)																																																																	
遺伝子型、n (%)	DDEB	1 (3.2)																																																																	
	RDEB	30 (96.8)																																																																	
一次創傷サイズ (cm ²)																																																																			
バイジュベック群：	平均値±標準偏差 中央値 (最小値, 最大値)	14.4±12.7 10.6 (2.3, 57.3)																																																																	
	n (%)																																																																		
	20cm ² 未満	23 (74.2)																																																																	
	20～40cm ² 未満	6 (19.4)																																																																	
プラセボ群：	平均値±標準偏差 中央値 (最小値, 最大値)	15.6±12.1 10.4 (2.3, 51.5)																																																																	
	n (%)																																																																		
	20cm ² 未満	22 (71.0)																																																																	
	20～40cm ² 未満	8 (25.8)																																																																	
抗 HSV-1 抗体、n/N (%)※1	陽性	14/22 (63.6)																																																																	
	陰性※2	8/22 (36.4)																																																																	
抗 COL7 抗体、n/N (%)※1	陽性※3	1/22 (4.5)																																																																	
	陰性	21/22 (95.5)																																																																	

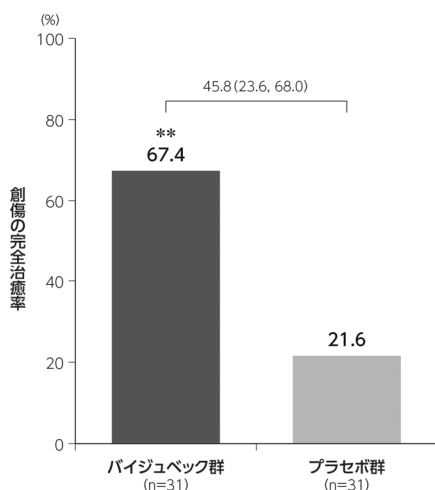
結果
主要評価項目
及び重要な
副次評価項目

(1) 創傷の完全治癒率 (ITT 集団) [主要評価項目：6 ヶ月時点 (検証的な解析項目)] 及び [重要な副次評価項目：3 ヶ月時点]

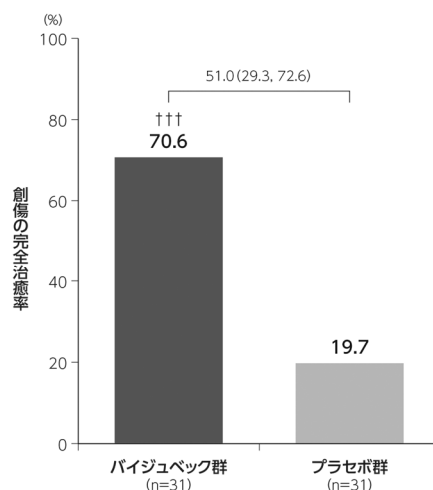
6 ヶ月後 (22 及び 24 週目、又は 24 及び 26 週目) における創傷の完全治癒^{※1}率は、バイジュベック群で 67.4%、プラセボ群で 21.6%、群間差^{※2}は 45.8% (95% 信頼区間：23.6%, 68.0%) であり、両群間に統計学的な有意差が認められた (p=0.0019、正確 McNemar 検定、検証的な解析結果)。

また、3 ヶ月後 (8 及び 10 週目、又は 10 及び 12 週目) における創傷の完全治癒^{※1}率は、バイジュベック群で 70.6%、プラセボ群で 19.7%、群間差^{※2}は 51.0% (95% 信頼区間：29.3%, 72.6%) であり、両群間に統計学的な有意差が認められた (p<0.001、正確 McNemar 検定、多重性の調整なし)。

●主要評価項目 (6 ヶ月後)



●重要な副次評価項目 (3 ヶ月後)



群間差 (95% 信頼区間) **: p=0.0019 (検証的な解析結果) †††: p<0.001 (多重性の調整なし)
正確 McNemar 検定 (欠測値は多重代入法を用いて補完した)

※1 最初の創傷部位の完全 (100%) な閉鎖と定義、治験責任医師による評価では、排液のない皮膚の再上皮化とした (連続 2 週間以上の創傷完全治癒が条件)

※2 群間差は、治癒の不一致の割合の差であり、バイジュベック群の治癒の割合とプラセボ群の治癒の割合の差と同じ

(2) 個々の患者の有効性 (創傷の完全治癒)

① 3 ヶ月後 (8、10 及び 12 週目) の有効性

8、10 及び 12 週目の個々の患者の創傷の完全治癒^{※1}の経過は下表のとおりであった。

個々の患者の有効性 (創傷の完全治癒^{※1}) : 3 ヶ月後 (1/2)

患者番号	バイジュベック群 (n=31)			プラセボ群 (n=31)		
	8 週目	10 週目	12 週目	8 週目	10 週目	12 週目
01-01	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	開放	開放
01-02	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	開放	開放
01-03	開放	開放	開放	開放	開放	開放
01-04	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖
01-05	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	開放	開放
01-06	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	開放	開放
01-07	開放	開放	開放	100%閉鎖	開放	100%閉鎖
01-08	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	100%閉鎖	開放
01-09	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖
01-10	100%閉鎖	開放	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	開放
01-11	欠測	欠測	欠測	欠測	欠測	欠測
01-12	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	開放	開放
01-13	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	開放	開放
01-14	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	100%閉鎖	開放

結果
主要評価項目
及び重要な
副次評価項目

個々の患者の有効性（創傷の完全治癒^{※1}）：3ヵ月後（2/2）

患者番号	バイジュベック群（n=31）			プラセボ群（n=31）		
	8週目	10週目	12週目	8週目	10週目	12週目
02-01	開放	開放	100%閉鎖	開放	開放	開放
02-02	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	100%閉鎖
02-03	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	開放
02-04	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	開放
02-05	開放	開放	開放	開放	開放	開放
02-06	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	開放	開放
02-07	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	開放
02-08	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	開放	開放
03-01	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	開放	開放
03-02	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖
03-03	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	開放	開放
03-04	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖
03-05	開放	開放	開放	開放	開放	開放
03-06	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	開放	開放
03-07	開放	100%閉鎖	開放	開放	開放	開放
03-08	100%閉鎖	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖
03-09	開放	開放	開放	開放	開放	開放

※1 最初の創傷部位の完全（100%）な閉鎖と定義、治験責任医師による評価では、排液のない皮膚の再上皮化とした（連続2週間以上の創傷完全治癒が条件）

② 6ヵ月後（22、24及び26週目）の有効性

22、24及び26週目の個々の患者の創傷の完全治癒^{※1}の経過は下表のとおりであった。

個々の患者の有効性（創傷の完全治癒^{※1}）：6ヵ月後（1/2）

患者番号	バイジュベック群（n=31）			プラセボ群（n=31）		
	22週目	24週目	26週目	22週目	24週目	26週目
01-01	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	開放	開放
01-02	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放
01-03	開放	開放	開放	開放	開放	開放
01-04	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	開放	開放
01-05	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	開放	開放
01-06	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	開放	開放
01-07	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	100%閉鎖	開放
01-08	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖
01-09	100%閉鎖	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放
01-10	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	100%閉鎖
01-11	欠測	欠測	欠測	欠測	欠測	欠測
01-12	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	開放	開放
01-13	開放	開放	100%閉鎖	開放	開放	開放
01-14	100%閉鎖	開放	100%閉鎖	開放	100%閉鎖	100%閉鎖
02-01	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	開放	開放
02-02	開放	開放	100%閉鎖	開放	開放	100%閉鎖
02-03	100%閉鎖	開放	開放	開放	開放	100%閉鎖
02-04	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	開放
02-05	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	開放	開放	開放
02-06	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	開放	開放
02-07	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	開放	開放	開放
02-08	100%閉鎖	開放	100%閉鎖	開放	開放	開放
03-01	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	開放	開放	開放
03-02	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	100%閉鎖	開放	100%閉鎖
03-03	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	開放	開放
03-04	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖

結果
主要評価項目
及び重要な
副次評価項目

個々の患者の有効性（創傷の完全治癒※1）：6ヵ月後（2/2）

患者番号	バイジュベック群（n=31）			プラセボ群（n=31）		
	22週目	24週目	26週目	22週目	24週目	26週目
03-05	開放	開放	開放	開放	開放	開放
03-06	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	開放	開放
03-07	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	開放	開放
03-08	欠測	欠測	欠測	欠測	欠測	欠測
03-09	開放	開放	開放	開放	開放	開放

※1 最初の創傷部位の完全（100%）な閉鎖と定義、治験責任医師による評価では、排液のない皮膚の再上皮化とした（連続2週間以上の創傷完全治癒が条件）

(3) 創傷の完全治癒率（ITT 集団）[主要評価項目の部分集団解析]
主要評価項目である6ヵ月後（22及び24週目、又は24及び26週目）の「①年齢区分別」及び「②男女別」の創傷の完全治癒※1率は、下表のとおりであった。

6ヵ月後（22及び24週目、又は24及び26週目）の創傷の完全治癒※1率（ITT集団）

① 年齢区分別

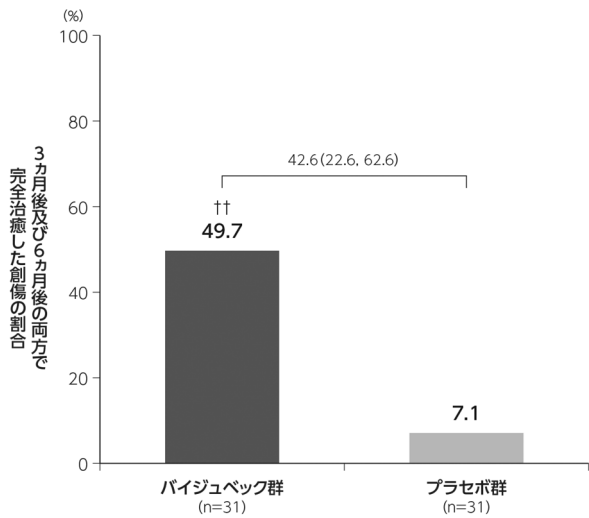
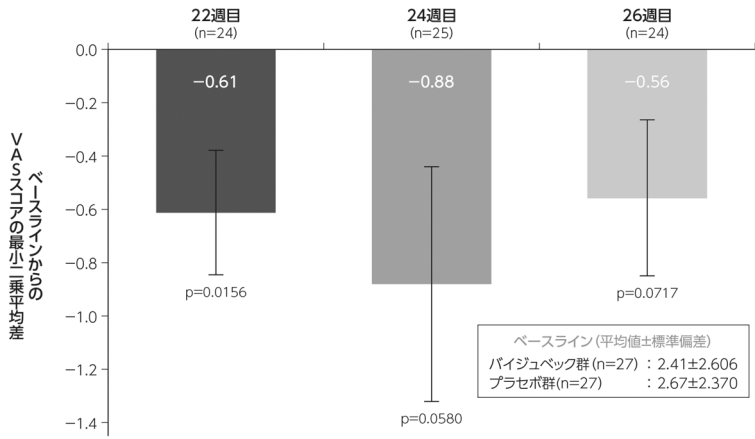
		一次創傷バイジュベック群、n（%）			群間差（%） （95%信頼区間）※2
		治癒	非治癒	全体	
12歳以下（n=10）					
一次創傷 プラセボ群、 n（%）	治癒	2.0（20.0）	0.0（0.0）	2.0（20.0）	60.0（29.6，90.4）
	非治癒	6.0（60.0）	2.0（20.0）	8.0（80.0）	
	全体	8.0（80.0）	2.0（20.0）	—	
13～18歳（n=9）					
一次創傷 プラセボ群、 n	治癒	1.4	0.2	1.6	53.3（17.9，88.7）
	非治癒	5.0	2.4	7.4	
	全体	6.4	2.6	—	
19歳以上（n=12）					
一次創傷 プラセボ群、 n（%）	治癒	1.0（8.3）	2.1（17.5）	3.1（25.8）	28.3（-13.7，70.4）
	非治癒	5.5（45.8）	3.4（28.3）	8.0（74.2）	
	全体	6.5（54.2）	5.5（45.8）	—	

② 男女別

		一次創傷バイジュベック群、n（%）			群間差（%） （95%信頼区間）※2
		治癒	非治癒	全体	
男性（n=20）					
一次創傷 プラセボ群、 n（%）	治癒	2.0（20.0）	2.0（10.0）	2.0（20.0）	50.0（20.6，79.4）
	非治癒	12.0（60.0）	4.0（20.0）	16.0（80.0）	
	全体	14.0（70.0）	6.0（30.0）	—	
女性（n=11）					
一次創傷 プラセボ群、 n（%）	治癒	2.4（21.8）	0.3（2.7）	2.7（24.5）	38.2（6.3，70.0）
	非治癒	4.5（40.9）	3.8（34.5）	8.3（75.5）	
	全体	6.9（62.7）	4.1（37.3）	—	

※1 最初の創傷部位の完全（100%）な閉鎖と定義、治験責任医師による評価では、排液のない皮膚の再上皮化とした（連続2週間以上の創傷完全治癒が条件）

※2 群間差は、治癒の不一致の割合の差であり、バイジュベック群の治癒の割合とプラセボ群の治癒の割合の差と同じ

結果 主要評価項目 及び重要な 副次評価項目	(4) 効果の持続性：3ヵ月後及び6ヵ月後の両方で完全治癒した創傷の割合（ITT 集団）[有効性評価項目の補足分析] 異なる時点における効果の持続性^{※1}を評価するため、3ヵ月後及び6ヵ月後の両方で創傷の完全治癒の定義^{※2}を満たした創傷の割合を考慮して評価したところ、創傷の完全治癒^{※2}の割合は、バイジュベック群で 49.7%、プラセボ群で 7.1%であり、両群間に統計学的な有意差が認められた（$p=0.002$、正確 McNemar 検定、多重性の調整なし）。 有効性評価項目の補足分析：3ヵ月後及び6ヵ月後の両方で完全治癒した創傷の割合（ITT 集団）  群間差 (95%信頼区間) ††: $p=0.002$ (多重性の調整なし) 正確 McNemar 検定 (欠測値は、ランダムに欠測したと仮定して、多重代入法を用いて代入した) ※1 2週間間隔の少なくとも2回連続した評価時点で創傷が完全に閉鎖していることと定義 ※2 最初の創傷部位の完全（100%）な閉鎖と定義、治験責任医師による評価では、排液のない皮膚の再上皮化とした（連続2週間以上の創傷完全治癒が条件）
結果 その他の副次 評価項目	(1) 創傷被覆材交換時の疼痛重症度（ITT 集団） ① VAS スコア^{※1}（対象：6歳以上の患者） 22、24及び26週目の創傷被覆材交換時の疼痛重症度を患者が VAS スコア^{※1}で評価したところ、最小二乗平均差はそれぞれ-0.61、-0.88及び-0.56であった。 ベースライン時からの VAS スコア^{※1}の最小二乗平均差（ITT 集団：観察データ）  最小二乗平均値±標準誤差 ANCOVA (共変量：ベースライン値)、p値：多重性の調整なし ※1 創傷被覆材交換時に、患者が 0cm（痛みなし）～10cm（最悪の痛み）の適切な目盛り印をつけることで痛みの程度を評価

結果
その他の副次
評価項目

② FLACC-R スケール^{※2}（対象：6 歳未満の患者）

22、24 及び 26 週目の創傷被覆材交換時の疼痛重症度を介護者が FLACC-R スケール^{※2} で評価したところ、22、24 及び 26 週目のベースライン時からの変化量（平均値）はそれぞれバイジュベック群で-0.25、-1.25 及び-1.50、プラセボ群は-1.00、-1.25 及び-1.50 であった。

FLACC-R スケール^{※2}（ITT 集団）

	FLACC-R スケール、平均値±標準偏差			
	スコア	ベースライン時 からの変化量	スコア	ベースライン時 からの変化量
	バイジュベック群（n=4）		プラセボ群（n=4）	
ベースライン時	1.50±2.380	—	1.50±2.280	—
22 週目	1.25±1.893	-0.25±3.304	0.50±0.577	-1.00±2.000
24 週目	0.25±0.500	-1.25±2.630	0.25±0.500	-1.25±2.630
26 週目	0.00±0.000	-1.50±2.380	0.00±0.000	-1.50±2.380

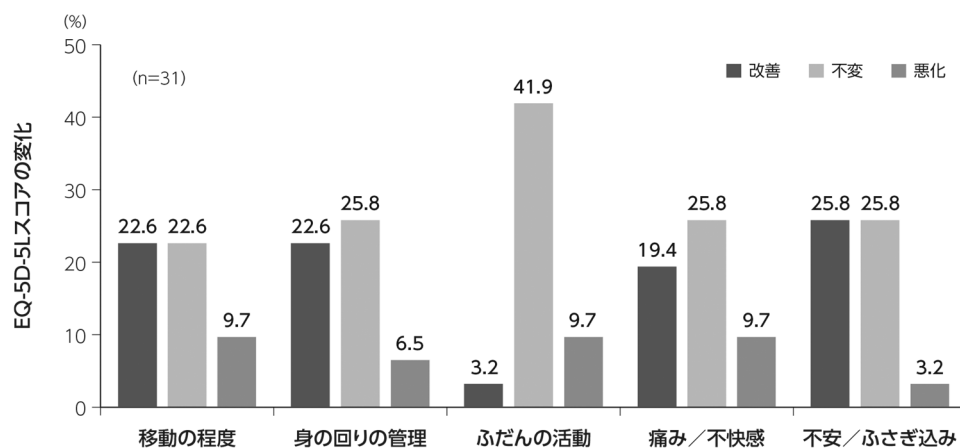
※2 一時的な創傷の被覆材の交換のたびに評価を行い、交換時には介護者が、患者の全体的な痛みや不快感について、行動に基づいて各カテゴリーごとに 0、1、2 点で評価した。負の変化は疼痛重症度の減少を意味している

(2) 患者報告アウトカム（ITT 集団）

① EQ-5D-5L^{※1}（対象：12 歳以上）

ベースライン時から追跡調査までの健康状態の変化を EQ-5D-5L^{※1} で評価したところ、EQ-5D-5L^{※1} の各項目の改善割合は、「移動の程度」、「身の回りの管理」は 22.6%（7/31 例）、「ふだんの活動」は 3.2%（1/31 例）、「痛み／不快感」は 19.4%（6/31 例）、「不安／ふさぎ込み」は 25.8%（8/31 例）であった。

ベースライン時から追跡調査までの EQ-5D-5L^{※1} の変化（ITT 集団）



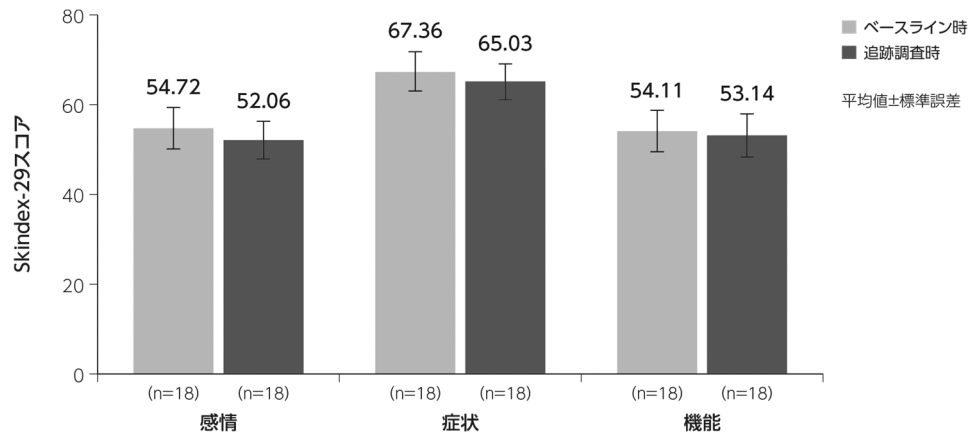
※1 EuroQol グループにより開発された標準化された健康状態の測定法で、臨床的及び経済的評価のための簡便で一般的な健康状態を測定した

結果
その他の副次
評価項目

② Skindex-29 スコア※²（対象：12 歳以上）

ベースライン時及び追跡調査時に皮膚特有の健康関連 QOL 指標である Skindex-29 スコア※² で評価したところ、各領域（感情、症状及び機能）の Skindex-29 スコア※²（平均値）はそれぞれベースライン時は 54.72、67.36 及び 54.11、追跡調査時は 52.06、65.03 及び 53.14 であった。

ベースライン時及び追跡調査時の Skindex-29 スコア※²（ITT 集団）



※² 3つの領域で計 29 項目（感情 10 項目、症状 7 項目、機能 12 項目）から構成される皮膚特有の健康関連 QOL 指標を、100 の線形尺度に変換して、0「影響なし」～100「影響は常に経験する」を記入して評価した。点数が低ければ低いほど、障害が少ないことを示す

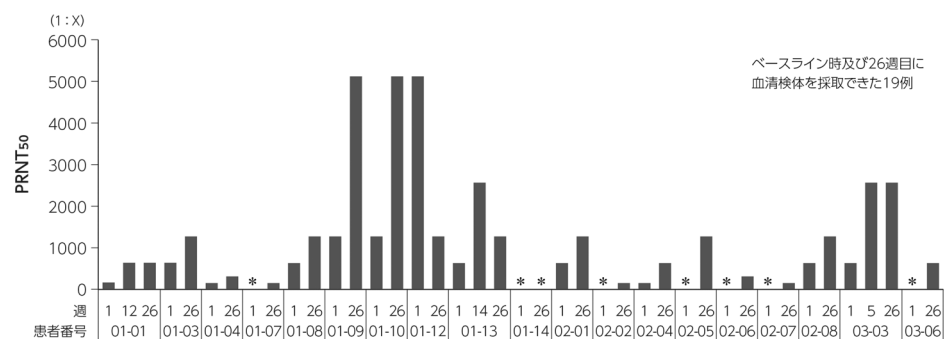
結果
安全性

(1) HSV-1 に対する免疫反応（安全性解析対象集団）

週 1 回のバイジュベックゲル投与の全体的な安全性評価の一環として、試験スケジュールに従って、投与前と投与後の血清検体を採取し、検証済みのプラーク減少中和試験（PRNT：plaque reduction neutralization test）※¹により抗 HSV-1 特異抗体を評価したところ、ベースライン時に血清検体が採取された 22 例のうち 14 例（63.6%）が抗 HSV-1 抗体陽性であり、血清陰性 8 例のうち 6 例は 26 週目までに血清転換した。ベースライン時血清陽性の患者のうち、試験終了時の定量的な差を算出することができた患者については、抗体反応は様々であり、抗 HSV-1 抗体価が 4 倍を超える上昇によって定義されるような抗体反応は認められなかった。

また、ベースライン時の抗 HSV-1 抗体陽性群及び陰性群の一次創傷ペアにおける完全治癒※²率を事後解析したところ、p.30 のとおりであった。

各患者のヒト血清中の抗 HSV-1 抗体（安全性解析対象集団）



*：検出限界以下

結果
安全性

創傷の完全治癒^{※2} 率（ベースライン時の抗 HSV-1 抗体血清反応別）（安全性解析対象集団）[事後解析]

ベースライン時の 抗 HSV-1 抗体	一次創傷バイジュベック群、n (%)			群間差 (%) (95%信頼区間)※3	
	治癒	非治癒	全体		
陽性 (n=14)					
一次創傷 プラセボ群、 n (%)	治癒	3.0 (21.4)	1.1 (7.9)	4.1 (29.3)	38.6 (5.7, 71.5)
	非治癒	6.5 (46.4)	3.4 (24.3)	9.9 (70.7)	
	全体	9.5 (67.9)	4.5 (32.1)	—	
陰性 (n=8)					
一次創傷 プラセボ群、 n	治癒	0.2	1.1	1.3	41.3 (-8.6, 91.1)
	非治癒	4.4	2.3	6.7	
	全体	4.6	3.4	—	

- ※1 PRNT 評価は、連続希釈した患者の血清（1:80～1:5120）の存在下、コンフルエントな単層宿主細胞におけるバイジュベックゲルを介したプラーク形成（感染した後に溶解した細胞が集まって形成された感染巣）の減少率を測定し、プラークが 50%まで減少する血清希釈率を PRNT₅₀として報告
- ※2 最初の創傷部位の完全（100%）な閉鎖と定義、治験責任医師による評価では、排液のない皮膚の再上皮化とした（連続2週間以上の創傷完全治癒が条件）
- ※3 群間差は、治癒の不一致の割合の差であり、バイジュベック群の治癒の割合とプラセボ群の治癒の割合の差と同じ

(2) COL7 に対する免疫反応（安全性解析対象集団）

抗 HSV-1 抗体の評価のため採取した投与前後の同じ血清検体を用いて、ヒト COL7 を標的とする抗 IgG 抗体についても評価したところ、ベースライン時に血清検体が採取された 22 例のうち 1 例（4.5%）が抗 COL7 抗体陽性であり、26 週目の血清検体が一致したベースライン時血清陰性の患者 18 例のうち 13 例が 26 週目までに血清転換した。

また、陽転が認められた患者と認められなかった患者の一次創傷ペアにおける完全治癒^{※1} 率を事後解析したところ、p.31 のとおりであった。

各患者のヒト血清中の抗 COL7 抗体（安全性解析対象集団）

患者番号	検体採取 (週)	抗 COL7 抗体 ^{※2}	患者番号	検体採取 (週)	抗 COL7 抗体 ^{※2}
01-01	1	陰性	02-01	1	陰性
	12	陰性		26	陰性
	26	陽性	02-02	1	陰性
01-03	1	陰性		26	陽性
	26	陽性	02-04	1	陰性
01-04	1	陰性		26	陽性
	26	陽性	02-05	1	陰性
01-07	1	陰性		26	陽性
	26	陰性	02-06	1	陰性
01-08	1	陰性		26	陰性
	26	陽性	02-07	1	陰性
01-09	1	陰性		26	陽性
	26	陽性	02-08	1	陰性
01-10	1	陰性		26	陰性
	26	陽性	03-03	1	陰性
01-12	1	陰性		5	陽性
	26	陽性		26	陽性
01-13	1	陰性	03-06	1	陽性
	14	陽性		26	陽性
01-14	26	陽性			
	1	陰性			
	26	陰性			

結果
安全性

**創傷の完全治癒^{※1}率（26週目の抗COL7抗体血清反応別）（安全性解析対象集団）
[事後解析]**

26週目の抗 COL7 抗体		一次創傷バイジュベック群、n (%)			群間差 (%) (95%信頼区間)※3
		治癒	非治癒	全体	
血清陽転 (n=13)					
一次創傷 プラセボ群、 n (%)	治癒	2.2 (16.9)	1.1 (8.5)	3.3 (25.4)	40.8 (5.9, 75.6)
	非治癒	6.4 (49.2)	3.3 (25.4)	9.7 (74.6)	
	全体	8.6 (66.2)	4.4 (33.8)	—	
陰性 (n=5)					
一次創傷 プラセボ群、 n	治癒	0.0	1.0	1.0	40.0 (-30.1, 110.1)
	非治癒	3.0	1.0	4.0	
	全体	3.0	2.0	—	

※1 最初の創傷部位の完全（100%）な閉鎖と定義、治験責任医師による評価では、排液のない皮膚の再上皮化とした（連続2週間以上の創傷完全治癒が条件）

※2 抗COL7抗体は、製造元のプロトコルに従って、20RU/mLを超えたときを陽性と評価

※3 群間差は、治癒の不一致の割合の差であり、バイジュベック群の治癒の割合とプラセボ群の治癒の割合の差と同じ

(3) 有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象の発現率は58.1%（18/31例）、副作用の発現率は3.2%（1/31例）であった。

副作用は、紅斑1例（3.2%）であった。

主な有害事象（2例以上に発現）は、そう痒症、悪寒及び扁平上皮癌が各3例（9.7%）、紅斑、発疹、咳嗽及び鼻漏が各2例（6.5%）に認められた。

重篤な有害事象は、3例（9.7%）[蜂巣炎、貧血及び下痢（同一患者）、並びに血液培養陽性]に認められたが、いずれも因果関係なしと判断された。

本試験において、投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

副作用及び有害事象一覧（安全性解析対象集団）（1/2）

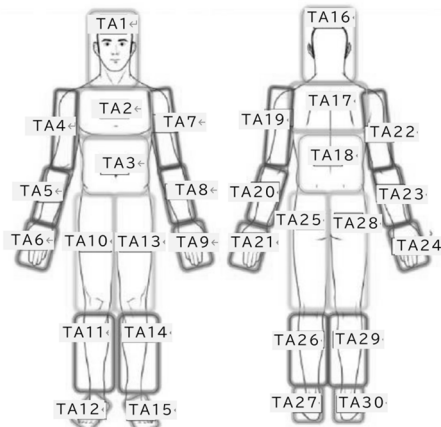
副作用名	安全性解析対象集団 (n=31)、n (%)
全副作用	1 (3.2)
紅斑	1 (3.2)

有害事象名	安全性解析対象集団 (n=31)、n (%)
全有害事象	18 (58.1)
そう痒症	3 (9.7)
悪寒	3 (9.7)
扁平上皮癌	3 (9.7)
紅斑	2 (6.5)
発疹	2 (6.5)
咳嗽	2 (6.5)
鼻漏	2 (6.5)
水疱	1 (3.2)
ざ瘡様皮膚炎	1 (3.2)
接触皮膚炎	1 (3.2)
手皮膚炎	1 (3.2)
皮膚病変	1 (3.2)
皮膚局面	1 (3.2)
蕁麻疹	1 (3.2)
黄色腫	1 (3.2)
疲労	1 (3.2)
発熱	1 (3.2)
下痢	1 (3.2)
悪心	1 (3.2)

結果 安全性	副作用及び有害事象一覧（安全性解析対象集団）（2/2）	
	有害事象名	安全性解析対象集団（n=31）、n（%）
	嘔吐	1（3.2）
	COVID-19	1（3.2）
	蜂巣炎	1（3.2）
	関節炎	1（3.2）
	四肢痛	1（3.2）
	貧血	1（3.2）
	転位骨折	1（3.2）
	血液培養陽性	1（3.2）
	浮動性めまい	1（3.2）
	創部ドレナージ	1（3.2）
MedDRA version 24.1		

注）承認外の用法及び用量を含む（「V. 3. 用法及び用量又は使用方法」の項参照）

海外第Ⅲ相非盲検継続投与試験（B-VEC-EX-02 試験）（海外データ）¹¹⁾

目的	【主要目的】 - 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（B-VEC-03 [GEM-3] 試験）に参加し、試験を終了した患者に、試験終了後もバイジュベックゲル（一般名：ベレマゲン ゲルパペク）を継続投与すること〔継続（ロールオーバー）患者〕、及び B-VEC-03（GEM-3）試験に参加していない DEB 確定診断患者〔新規（未治療）患者〕にバイジュベックゲルを投与することにより、バイジュベックゲル投与中の安全性及び忍容性を評価すること。 【探索的目的】 - 最終来院時の治療の満足度（TSQM-9：Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication）スコアのベースライン時からの平均変化量を評価すること。 6、9、12、18 及び 24 ヶ月時点の Skindex-29 及び EQ VAS スコアのベースライン時からの平均変化量を評価すること。 - 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（B-VEC-03 [GEM-3] 試験）でバイジュベックゲルを投与された創傷の閉鎖持続性を評価すること。
試験デザイン	多施設共同（米国 5 施設）、非盲検継続投与（OLE）
対象	DEB 患者 47 例 （安全性解析対象集団：47 例、有効性解析対象集団：28 例） （継続：24 例／新規：23 例、18 歳以下：26 例／19 歳以上：21 例）
主な選択基準	- DEB の臨床診断を有する - COL7A1 を含む遺伝学的検査による DEB 診断が確定している（DDEB 又 RDEB）
主な除外基準	- 皮膚移植又はメッシュ皮膚移植の同時実施 - 過去 3 ヶ月以内に臨床試験への参加（バイジュベックゲル投与は含まない）
試験方法	患者は、スクリーニング時及び最長 26 ヶ月間（112 週間）毎週来院し、各来院時に標的領域（右図）の創傷にバイジュベックゲルを週 1 回最大投与量の 10^9 PFU/mL（2.0mL）まで、局所投与した（3 歳未満は半量を投与）。 なお、B-VEC-03（GEM-3）試験の投与終了から本試験への参加までの間隔は、プロトコルには明記しなかった。 標的領域 

試験方法	【創傷の選択】 ・創傷部は創傷閉鎖まで週1回投与 ・週1回の来院時に治験責任医師又はその代理人が創傷もしくは創傷部位が完全に閉鎖したと判断した場合、その創傷部位は投与を中止した。創傷が開いていると判断された場合は、週1回の投与を再開した。 ・毎週の診察で創傷部位全体が閉鎖したと判断された場合は、新たな創傷部位を選択し、その創傷部位が閉鎖するまで投与した。 ・患者が毎週連続して来院できない場合は、来院日を調整し、来院できるようになった時点で来院を継続した。 ・スクリーニング時及び最長26ヵ月間（112週間）毎週来院した。																																																																																						
評価項目	【安全性】 ・有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体検査 【有効性】 ・〈継続患者〉創傷の完全閉鎖※1 ・〈18歳以上〉TSQM-9スコア ・〈12歳以上〉Skindex-29スコア ・〈12歳以上〉EQ VAS（EQ Visual Analogue Scale）スコア ※1 B-VEC-03（GEM-3）試験でバイジュベックゲルを投与された一次創傷について評価。ベースライン（B-VEC-03〔GEM-3〕試験）時に選択された創傷領域の完全（100%）閉鎖と定義され、排液のない皮膚の再上皮化と規定した																																																																																						
解析計画	本試験はOLE試験であるため正式な仮説検証は計画しなかった。記述的データと画像のみが収集され、記述的分析のみ計画された。解析は、継続患者と新規患者に分けて行った。																																																																																						
結果 患者背景	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="3">安全性解析対象集団</th></tr> <tr> <th>継続 (n=24)</th><th>新規 (n=23)</th><th>全体 (n=47)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="8">年齢（歳）</td><td>平均値±標準偏差 中央値 （最小値，最大値）</td><td>16.7±10.1 16.5 (2.0, 35.0)</td><td>16.3±11.5 16.7 (0.5, 45.9)</td><td>16.5±10.7 16.7 (0.5, 45.9)</td></tr> <tr> <td>n（%）</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>3歳未満</td><td>1（4.2）</td><td>4（17.4）</td><td>5（10.6）</td></tr> <tr> <td>3歳以上</td><td>23（95.8）</td><td>19（82.6）</td><td>42（89.4）</td></tr> <tr> <td>n（%）</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>生後6ヵ月以下</td><td>0（0.0）</td><td>1（4.3）</td><td>1（2.1）</td></tr> <tr> <td>6ヵ月超～3歳</td><td>1（4.2）</td><td>3（13.0）</td><td>4（8.5）</td></tr> <tr> <td>4～6歳</td><td>3（12.5）</td><td>1（4.3）</td><td>4（8.5）</td></tr> <tr> <td rowspan="5">性別、 n（%）</td><td>7～12歳</td><td>5（20.8）</td><td>4（17.4）</td><td>9（19.1）</td></tr> <tr> <td>13～18歳</td><td>4（16.7）</td><td>4（17.4）</td><td>8（17.0）</td></tr> <tr> <td>19歳以上</td><td>11（45.8）</td><td>10（43.5）</td><td>21（44.7）</td></tr> <tr> <td>男性</td><td>18（75.0）</td><td>12（52.2）</td><td>30（63.8）</td></tr> <tr> <td>女性 〔うち出産可能年齢〕</td><td>6（25.0） [3（12.5）]</td><td>11（47.8） [5（21.7）]</td><td>17（36.2） [8（17.0）]</td></tr> <tr> <td rowspan="5">人種、 n（%）</td><td>白人</td><td>17（70.8）</td><td>15（65.2）</td><td>32（68.1）</td></tr> <tr> <td>黒人又はアフリカ系 アメリカ人</td><td>0（0.0）</td><td>2（8.7）</td><td>2（4.3）</td></tr> <tr> <td>アジア人</td><td>2（8.3）</td><td>2（8.7）</td><td>4（8.5）</td></tr> <tr> <td>アメリカ又はアラス カ先住民</td><td>5（20.8）</td><td>3（13.0）</td><td>8（17.0）</td></tr> <tr> <td>不明</td><td>0（0.0）</td><td>1（4.3）</td><td>1（2.1）</td></tr> </tbody> </table>						安全性解析対象集団			継続 (n=24)	新規 (n=23)	全体 (n=47)	年齢（歳）	平均値±標準偏差 中央値 （最小値，最大値）	16.7±10.1 16.5 (2.0, 35.0)	16.3±11.5 16.7 (0.5, 45.9)	16.5±10.7 16.7 (0.5, 45.9)	n（%）				3歳未満	1（4.2）	4（17.4）	5（10.6）	3歳以上	23（95.8）	19（82.6）	42（89.4）	n（%）				生後6ヵ月以下	0（0.0）	1（4.3）	1（2.1）	6ヵ月超～3歳	1（4.2）	3（13.0）	4（8.5）	4～6歳	3（12.5）	1（4.3）	4（8.5）	性別、 n（%）	7～12歳	5（20.8）	4（17.4）	9（19.1）	13～18歳	4（16.7）	4（17.4）	8（17.0）	19歳以上	11（45.8）	10（43.5）	21（44.7）	男性	18（75.0）	12（52.2）	30（63.8）	女性 〔うち出産可能年齢〕	6（25.0） [3（12.5）]	11（47.8） [5（21.7）]	17（36.2） [8（17.0）]	人種、 n（%）	白人	17（70.8）	15（65.2）	32（68.1）	黒人又はアフリカ系 アメリカ人	0（0.0）	2（8.7）	2（4.3）	アジア人	2（8.3）	2（8.7）	4（8.5）	アメリカ又はアラス カ先住民	5（20.8）	3（13.0）	8（17.0）	不明	0（0.0）	1（4.3）	1（2.1）
		安全性解析対象集団																																																																																					
		継続 (n=24)	新規 (n=23)	全体 (n=47)																																																																																			
年齢（歳）	平均値±標準偏差 中央値 （最小値，最大値）	16.7±10.1 16.5 (2.0, 35.0)	16.3±11.5 16.7 (0.5, 45.9)	16.5±10.7 16.7 (0.5, 45.9)																																																																																			
	n（%）																																																																																						
	3歳未満	1（4.2）	4（17.4）	5（10.6）																																																																																			
	3歳以上	23（95.8）	19（82.6）	42（89.4）																																																																																			
	n（%）																																																																																						
	生後6ヵ月以下	0（0.0）	1（4.3）	1（2.1）																																																																																			
	6ヵ月超～3歳	1（4.2）	3（13.0）	4（8.5）																																																																																			
	4～6歳	3（12.5）	1（4.3）	4（8.5）																																																																																			
性別、 n（%）	7～12歳	5（20.8）	4（17.4）	9（19.1）																																																																																			
	13～18歳	4（16.7）	4（17.4）	8（17.0）																																																																																			
	19歳以上	11（45.8）	10（43.5）	21（44.7）																																																																																			
	男性	18（75.0）	12（52.2）	30（63.8）																																																																																			
	女性 〔うち出産可能年齢〕	6（25.0） [3（12.5）]	11（47.8） [5（21.7）]	17（36.2） [8（17.0）]																																																																																			
人種、 n（%）	白人	17（70.8）	15（65.2）	32（68.1）																																																																																			
	黒人又はアフリカ系 アメリカ人	0（0.0）	2（8.7）	2（4.3）																																																																																			
	アジア人	2（8.3）	2（8.7）	4（8.5）																																																																																			
	アメリカ又はアラス カ先住民	5（20.8）	3（13.0）	8（17.0）																																																																																			
	不明	0（0.0）	1（4.3）	1（2.1）																																																																																			

結果 患者背景			安全性解析対象集団		
			継続 (n=24)	新規 (n=23)	全体 (n=47)
	民族、 n (%)	ヒスパニック又は ラテン系	13 (54.2)	8 (34.8)	21 (44.7)
		その他	11 (45.8)	15 (65.2)	26 (55.3)
	遺伝子型、 n (%)	DDEB	1 (4.2)	1 (4.3)	2 (4.3)
RDEB		23 (95.8)	22 (95.7)	45 (95.7)	

結果 患者の内訳	B-VEC-03（GEM-03）試験からバイジュベックゲルの投与を継続した患者（継続患者）24 例と本試験からバイジュベックゲルの投与を開始した患者（新規患者）23 例を含む 47 例が本試験に登録された。 7 例の継続患者（新規患者 0 例）が最終来院を完了した。継続患者は本試験に最初に登録された患者であったため、試験依頼者による試験中止前に最終来院を完了した。患者の内訳は下表のとおりであった。			
	患者の内訳			
		継続患者 (n=24) n (%)	新規患者 (n=23) n (%)	全体 (n=47) n (%)
	全体			
	試験完了	7 (29.2)	0	7 (14.9)
	試験中止	17 (70.8)	23 (100)	40 (85.1)
	試験中止の理由			
	フォローアップ不能	1 (4.2)	0	1 (2.1)
	試験依頼者による中止	15 (62.5)	19 (82.6)	34 (72.3)
	患者による中止	1 (4.2)	4 (17.4)	5 (10.6)

結果 安全性	有害事象の発現率は全体で 74.5%（35/47 例）、継続患者で 70.8%（17/24 例）、新規患者で 78.3%（18/23 例）であった。 副作用の発現率は全体で 2.1%（1/47 例）、継続患者で 0.0%（0/24 例）、新規患者で 4.3%（1/23 例）であった。副作用は、創部出血 1 例（全体の 2.1%）であった。 主な有害事象（全体で 5%以上発現）は、下表のとおりであった。 重篤な有害事象は、全体で 14 例（29.8%）17 件、継続患者で 9 例（37.5%）11 件、新規患者で 5 例（21.7%）6 件に認められたが、いずれも因果関係なしと判断された（皮膚感染が 3 例、蜂巣炎及び脱水が各 2 例、疼痛、胃瘻造設術、上気道性喘鳴、COVID-19、菌血症、肺炎、貧血、吐血、気管支反応性亢進及び食道狭窄が各 1 例）。 本試験において、投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。			
	副作用及び主な有害事象（全体で発現率 5%以上）一覧（安全性解析対象集団）			
	副作用名	継続 (n=24) n (%)	新規 (n=23) n (%)	全体 (n=47) n (%)
	全副作用	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (2.1)
	創部出血	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (2.1)
	有害事象名	継続 (n=24) n (%)	新規 (n=23) n (%)	全体 (n=47) n (%)
	全有害事象	17 (70.8)	18 (78.3)	35 (74.5)
	COVID-19	9 (37.5)	6 (26.1)	15 (31.9)
	咳嗽	6 (25.0)	3 (13.0)	9 (19.1)
	発熱	5 (20.8)	2 (8.7)	7 (14.9)
	皮膚感染	4 (16.7)	2 (8.7)	6 (12.8)
	嘔吐	2 (8.3)	3 (13.0)	5 (10.6)
	鼻漏	2 (8.3)	2 (8.7)	4 (8.5)
	蜂巣炎	3 (12.5)	1 (4.3)	4 (8.5)
	鼻炎	3 (12.5)	1 (4.3)	4 (8.5)
	創傷感染	2 (8.3)	1 (4.3)	3 (6.4)
	下痢	2 (8.3)	1 (4.3)	3 (6.4)
	脱水	2 (8.3)	1 (4.3)	3 (6.4)

MedDRA version 25.0

結果
有効性評価項目

(1) 創傷の完全閉鎖への影響（継続患者における部分集団解析）（安全性解析対象集団）[探索的評価項目]

B-VEC-03（GEM-3）試験からバイジュベックゲルの投与を継続した患者 19 例※1
を対象に、創傷の完全閉鎖※2 率を評価したところ、1 週目、3、6、9 及び 12 ヶ
月後で、それぞれ 89.5、84.2、61.1、82.4 及び 62.5%であった。また、19 例中 18
例（94.7%）では、試験期間中のいずれかの時点で創傷の完全閉鎖※2 が認めら
れた。

創傷の完全閉鎖※2 [対象：継続患者]

	完全閉鎖患者数/継続患者数（%）						
試験名	B-VEC-03（GEM-3）試験		B-VEC-EX-02 試験				
来院時点	3ヵ月後	6ヵ月後	1週目	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後
創傷の完全閉鎖※2	13/19 (68.4)	14/19 (73.7)	17/19 (89.5)	16/19 (84.2)	11/18 (61.1)	14/17 (82.4)	10/16 (62.5)

個々の有効性（創傷の完全閉鎖※2）[対象：継続患者]

患者番号	B-VEC-03（GEM-3）試験		B-VEC-EX-02 試験				
	3ヵ月後	6ヵ月後	1週目	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後
01-01	開放	開放	開放	開放	開放	開放	開放
01-02	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖
01-03	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖
01-04	100%閉鎖	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	欠測	欠測	欠測
01-06	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖
01-07	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	100%閉鎖	開放	開放
01-08	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	100%閉鎖	開放
01-09	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	開放	100%閉鎖
01-10	100%閉鎖	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放
01-11	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	100%閉鎖	欠測
02-01	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖
02-02	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	開放
02-03	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖
02-04	100%閉鎖	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	100%閉鎖	100%閉鎖
02-05	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	欠測	欠測
03-01	開放	開放	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放
03-02	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖
03-05	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	100%閉鎖	100%閉鎖
03-07	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	100%閉鎖	100%閉鎖

※1 B-VEC-03（GEM-3）試験からバイジュベックゲルの投与を継続した 24 例のうち再
来院しなかった 5 例は評価不能

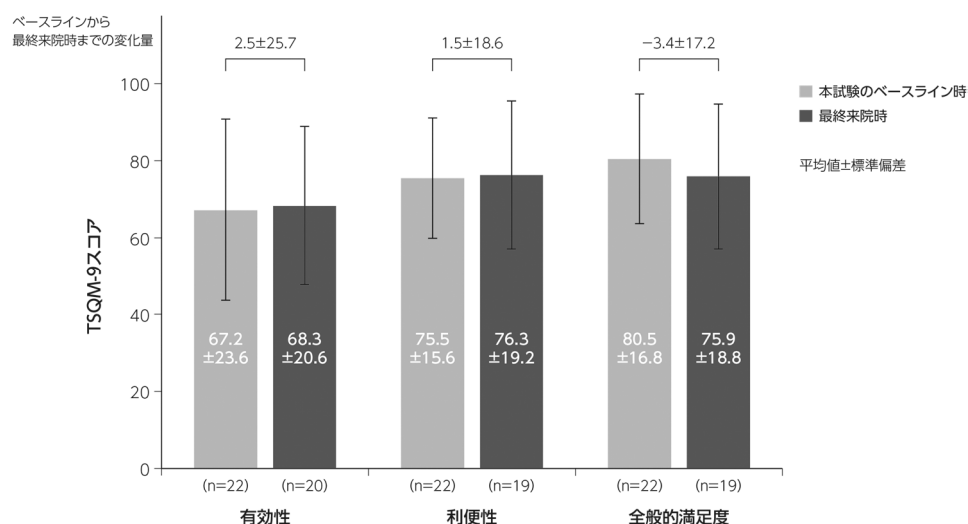
※2 ベースライン（B-VEC-03 [GEM-3] 試験）時に選択された創傷領域の完全
（100%）閉鎖と定義され、排液のない皮膚の再上皮化と規定した

結果
有効性評価項目

(2) 治療の満足度 (TSQM-9 スコア) への影響 (対象: 継続患者) (安全性解析対象集団) [探索的評価項目]

B-VEC-03 (GEM-3) 試験からバイジュベックゲルの投与を継続している患者を対象に、TSQM-9 スコア※¹ を本試験のベースライン時及び最終来院時に評価したところ、最終来院時の TSQM-9 の 3 領域のスコア (平均値) は「有効性」が 68.3、「利便性」が 76.3、「全般的満足度」が 75.9 であり、ベースライン時からの平均変化量は「有効性」が 2.5、「利便性」が 1.5、「全般的満足度」が -3.4 であった。

ベースライン時及び最終来院時における TSQM-9 スコア※¹ (安全性解析対象集団)



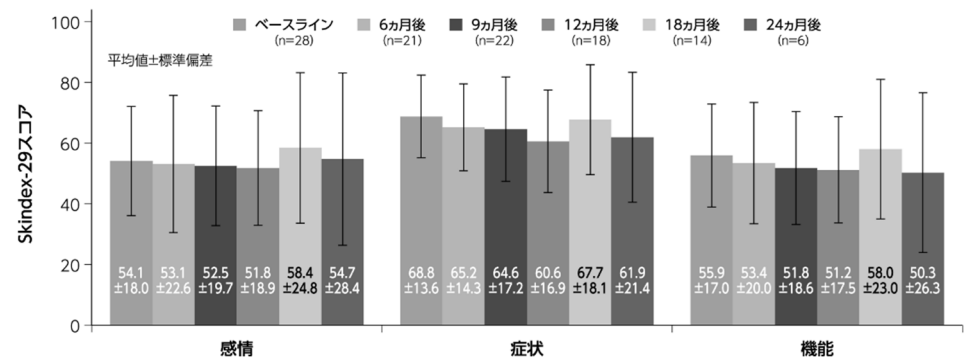
※¹ 「有効性」、「利便性」及び「全般的満足度」の 3 つの領域を含む 9 項目から構成。継続患者は第 1 週来院 (ベースライン) 時及び最終来院時に、新規患者は最終来院時のみ評価した (18 歳未満は介護者が実施)

結果
有効性評価項目

(3) Skindex-29 スコアへの影響（対象：12 歳以上）（安全性解析対象集団）
[探索的評価項目]

12 歳以上の患者を対象に、ベースライン時及び 6、9、12、18 及び 24 ヶ月後の皮膚特有の健康関連 QOL を Skindex-29 スコア※1 で評価したところ、以下のとおりであった。

Skindex-29 スコア※1 の経時的変化（安全性解析対象集団）

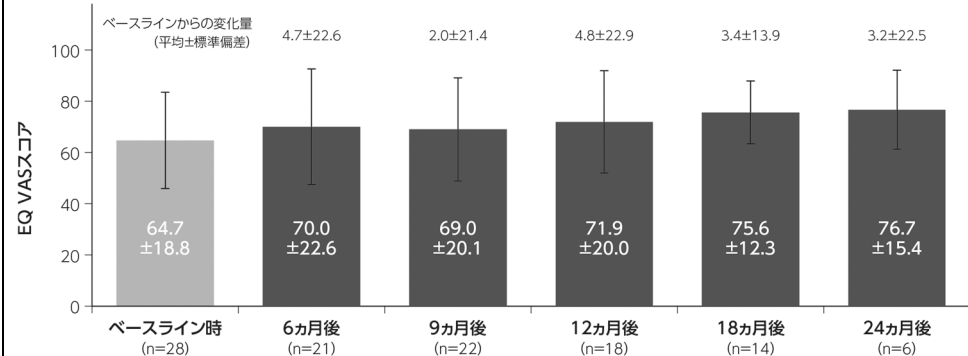


※1 3つの領域で計 29 項目（感情 10 項目、症状 7 項目、機能 12 項目）から構成される皮膚特有の健康関連 QOL 指標を、100 の線形尺度に変換して、0「影響なし」～100「影響は常に経験する」を記入して評価した。点数が低ければ低いほど、障害が少ないことを示す

(4) EQ VAS スコアへの影響（対象：12 歳以上）（安全性解析対象集団）[探索的評価項目]

12 歳以上の患者を対象に、ベースライン時及び 6、9、12、18 及び 24 ヶ月後の一般的な健康状態を EQ VAS スコア※1 で評価したところ、以下のとおりであった。

EQ VAS スコア※1 の経時的変化（安全性解析対象集団）



※1 EuroQol グループにより開発された標準化された健康状態の測定法（EuroQol Visual Analogue Scale）。健康状態を 0（想像できる最も悪い健康状態）から 100（想像できる最も良い健康状態）で評価する。スコアが大きいほど健康状態が良好であることを示す

結果
有効性評価項目

(5) 個々の患者の経過

① 患者 [B-VEC-EX-02-01-05]

- ・病歴：アトピー性皮膚炎、角膜擦過傷、仮性指節症、小口症、貧血、手の扁平上皮癌を合併（1歳頃に遺伝学的に RDEB と診断）
- ・創傷：主に腕、背中（3つの大きく痛みを伴う慢性的なびらんが全体を覆う）、臀部、脚に局限。背中中の創傷のために、仰向けで寝たり、座ったまま背もたれにもたれかかったりといった日常動作が長年できず、QOL が著しく低下していた。
- ・バイジュベックゲル投与：本試験前に、B-VEC-03（GEM-3）試験に参加し、2年以上断続的にバイジュベックゲルを投与。
- ・経過：バイジュベックゲル投与に対して反応を示し、患部が閉鎖した。背中の傷がふさがり、数年ぶりに痛みなく仰向けで寝ることができるようになった。さらに、これらの創傷は、ほぼ1年間は閉じたままであった。

RDEB：23歳男性

創傷部〈背部〉

〈B-VEC-03 (GEM-3) 試験〉ベースライン時



〈B-VEC-03 (GEM-3) 試験〉終了時



〈B-VEC-EX-02試験〉終了時



【副作用又は有害事象】

特に認められなかった。

結果
有効性評価項目

② 患者 [B-VEC-EX-02-01-06]

- ・病歴：食道狭窄、鉄欠乏性貧血、偽合指症、皮膚感染症、角膜擦過傷を合併（12歳頃に遺伝学的に RDEB と診断）
- ・創傷：胸、背中、腕、脚、手、足に大きく痛みを伴う創傷を呈し、体の大部分を覆っていた。これらの創傷は慢性的な経過をたどり、大きさに変動はあったが、通常は開いたままであったため、その結果、定期的な創傷被覆材の交換は非常に苦痛な経験となり、苦痛を軽減するために創傷被覆材を浴槽に浸して除去する必要があった。
- ・バイジュベックゲル投与：本試験前に、KB103-001 試験及び B-VEC-03 (GEM-3) 試験に参加し、4 年以上断続的にバイジュベックゲルを投与。
- ・経過：本試験前の 2 つの試験を通じて、徐々に創傷治癒が認められた。本試験では、特に胸、背中、腕の部位で創傷治癒が認められ、数年間開いていた創傷が閉鎖した。この結果、不快感の原因であり、日常的な移動の障害となっていた足腰の創傷の治療へ進めることができた。また創傷の閉鎖に加えて、ヘモグロビン及びアルブミンの増加を含む全身症状の変化もみられた。臨床試験中、身長及び体重が増加。痛みを伴う創傷の閉鎖による前向きな進展が、スポーツ活動に参加し、筋肉量を増やそうとするきっかけとなった。

RDEB：19 歳男性
創傷部〈背部〉

〈第1相：KB103-001試験〉ベースライン時



〈B-VEC-03 (GEM-3) 試験〉ベースライン時



〈B-VEC-03 (GEM-3) 試験〉終了時



〈B-VEC-EX-02試験〉終了時



【副作用又は有害事象】

副作用は認められなかった。軽度な有害事象として発熱がみられたが、バイジュベックゲルとの因果関係は「関連なし」と判断された。

結果
有効性評価項目

③ 患者 [B-VEC-EX-02-02-01]

- ・病歴：角膜擦過傷、MRSA 偽性皮膚感染症、貧血、小児サラセミア、両足変形、歩行不能を合併（8 歳頃に遺伝学的に RDEB と診断。自宅学習をしており、動ける範囲は限られている。双子の姉も RDEB）
- ・創傷：左膝、右足には足底全体を覆う大きな慢性創傷、背中にも大型創傷
- ・バイジュベックゲル投与：本試験前に、B-VEC-03（GEM-3）試験に参加し、1 年半以上断続的にバイジュベックゲルを投与。
- ・経過：歩行不能は、QOL に最も大きな影響を及ぼしていた。再発性の水疱形成と足の皮膚の痛みに加え、両足に棍棒状の変形があり、矯正と進行防止のために連続ギプス固定が必要であった。右足には足底全体を覆う大きな慢性創傷があり、連続ギプス固定が困難で、何度もギプス固定ができなかった。右足裏の創傷には、B-VEC-03（GEM-3）試験中に二次創傷として投与。バイジュベックゲルを週 1 回数ヵ月間投与した結果、この創傷は完全に治癒し、2 年後も再開口していない。そのため、棍棒状変形を改善するためのギプスを再開することができた。さらに、膝の持続的な中型の創傷と背中の中の大型の創傷は、B-VEC-03（GEM-3）試験及び本試験を通して一貫してバイジュベックゲルを投与したことで、両方とも小さくなり、膝の傷は長期間閉じたままである。患者及び家族は、バイジュベックゲル投与以来、創傷被覆材の交換に伴う痛みが減少したと報告した。

RDEB：9 歳男性

創傷部〈左膝〉



【副作用又は有害事象】

重篤な有害事象：「皮膚感染」（517 日目）のため入院した。

検査：耐性黄色ブドウ球菌、緑膿菌、*Enterobacter cloacae* 及びわずかな溶血性連鎖球菌が検出。血液培養は陰性。検査値は、入院前の値と一致。

結果
有効性評価項目

治療：セフェピム、リネゾリド、セフトジジムの静脈内投与。Xeroform（被覆材：国内未承認）、メピテル®（シリコンガーゼ）、チュビファースト®（包帯）による定期的な創傷ケアを継続。

経過：入院中、発熱はなく、バイタルサインは安定、創傷は改善し、排液は減少し、悪臭なし。

523 日目、「回復」と判断。同日退院し、クリンダマイシン及びシプロフロキサシンの経口投与に移行し、自宅で 10 日間過ごした。治験責任医師は、「皮膚感染」が高度、入院を必要とする重篤なもので、バイジュベックゲルとの因果関係は「関連なし」と判断。

バイジュベックゲル投与：最終投与は 511 日目。2 週間バイジュベックゲル投与を中止し、532 日目に再開。

④ 患者 [B-VEC-EX-02-02-02]

- ・病歴：角膜擦過傷、食道狭窄、皮膚感染症、貧血、 α サラセミア・マイナーを合併（1 歳頃に遺伝学的に RDEB と診断。双子の兄も RDEB）
- ・創傷：最も大きな創傷は、上背部と膝の前後。膝の創傷はよく化膿し、抗菌薬による治療が必要だった。
- ・バイジュベックゲル投与：本試験前に、B-VEC-03（GEM-3）試験に参加し、2 年半以上断続的にバイジュベックゲルを投与。
- ・経過：演技、歌、演奏が好きで、弟と YouTube のビデオ制作を楽しんでいる。膝の前後の創傷は常に痛みの源であり、動くことや演奏することが制限されていた。膝の前後の創傷には、B-VEC-03（GEM-3）試験及び本試験の両方でバイジュベックゲルを投与した。投与後、膝の創傷は小さくなり、長期間閉じたままである。その結果、演奏することや家の中での移動が容易にできるようになった。さらに、創傷の痛みや痒みも軽減され、創傷被覆材を必要とする回数も減少した。膝の創傷にバイジュベックゲルを使い始めてから、感染することはなくなった。患者は、バイジュベックゲル投与を開始して以来、QOL が全体的に改善したと報告している。

RDEB：9 歳女性

創傷部〈左膝〉

〈B-VEC-03 (GEM-3) 試験〉ベースライン時



〈B-VEC-EX-02 試験〉ベースライン時



【副作用又は有害事象】

特に認められなかった。

結果
有効性評価項目

⑤ 患者 [B-VEC-EX-02-02-04]

- ・病歴：角膜混濁、ブドウ球菌性皮膚感染症、喘息、包茎、発育不全、ミトン変形、両手首・両足首の拘縮を合併（7歳頃に遺伝学的に RDEB と診断）
- ・創傷：最も大きく厄介な創傷は、上背部と胸部（推定表面積は両部位とも 40～80cm² 以上）。創傷は非常に痛く、腕の動きを制限。創傷の痛みのために一般的な動きは制限され、ほとんどの時間を座って過ごした。時には、片方の肩からもう片方の肩にかけて水疱が合流することもあった。試験期間中、これらの部位を中心にバイジュベックゲルを投与した。
- ・バイジュベックゲル投与：本試験前に、B-VEC-03（GEM-3）試験に参加し、2年半以上断続的にバイジュベックゲルを投与。
- ・経過：バイジュベックゲルを週 1 回投与することで、両肩にかけての大きな創傷部位は一度に 2 ヶ月の期間、完全治癒を維持した。この部分の創傷が開いても、以前より小さく、短期間で治癒している。患者からは、全体的に、特に上背部の痒みと痛みが少なくなったと報告があった。投与終了後には、不快感なく腕を自由に動かせるようになり、着替えも自分でできるようになった。長時間快適に座ったり、無痛でビデオゲームをしたり、不快感なく屋外で過ごすことができる。
B-VEC-03（GEM-3）試験で投与された両側の腋窩の創傷は、短期間の最小限の創傷のみで、おおそ閉鎖を維持した。全体として、バイジュベックゲル投与以来、上背部と胸部の水疱が減少し、いくつかの創傷は閉鎖を維持した。創傷被覆材交換に伴う痒みや痛みが軽減されたことで、QOL と幸福感は向上したと報告がある。

RDEB：12 歳男性
創傷部〈上背部〉



【副作用又は有害事象】

副作用は認められなかった。軽度な有害事象として COVID-19 感染がみられたが、バイジュベックゲルとの因果関係は「関連なし」と判断された。

⑥ 患者 [B-VEC-EX-02-03-02]

- ・病歴：視力低下を伴う角膜炎、眼瞼外反症、MRSA 皮膚感染症、喘息、心筋症、腎不全、貧血、腭炎を合併（18歳頃に遺伝学的に RDEB と診断）
- ・創傷：上背部（深い創傷は時間の経過とともに表在化し、創傷の大部分は時間の経過とともに閉鎖したが、DEB に典型的なように傷害や日常生活動作によって新たな創傷が再発・進展していた。）
- ・バイジュベックゲル投与：本試験前に、KB103-001 試験及び B-VEC-03（GEM-3）試験に参加し、約 4 年間断続的にバイジュベックゲルを投与。

結果
有効性評価項目

・経過：B-VEC-03 (GEM-3) 試験では、肥厚性瘢痕の上に大きな創傷を負ったが、本試験を通じて治癒し、閉鎖を維持した。より多くの創傷が閉鎖し、数週間～数ヵ月間閉鎖を維持したため、時間の経過とともに外用薬の必要性が減少した。投与期間中、線維化や瘢痕の部分の質感や色が改善され、瘢痕が軟化して明るくなった。バイジュベックゲル投与開始以来、鉄輸血の必要性が減少したと報告があった。また痛みが著しく軽減し、ディズニーランドに行く等、より多くの社会的な外出や屋外イベントに参加できるようになったと報告があった。

RDEB：23 歳男性

創傷部〈上背部：肥厚性瘢痕〉

〈B-VEC-03 (GEM-3) 試験〉ベースライン時



〈B-VEC-03 (GEM-3) 試験〉終了時



〈B-VEC-EX-02試験〉終了時



【副作用又は有害事象】

本症例では重篤な有害事象として「菌血症」と「膀胱炎」が認められた。いずれも入院が必要だったが、治療により回復した。「菌血症」は手術後のピンに関連し、「膀胱炎」は既往があることから、いずれもバイジュベックゲルとの因果関係はないと判断された。

重篤な有害事象：「菌血症」（763 日目）で入院（同日、健康な状態で透析クリニックに来院し、治療開始後、悪寒が始まり、顔色が悪くなった。体温は 39.4℃。20mg/kg のバンコマイシンを投与。結果、白血球数が $13.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ に上昇。患者の決断により入院。また退院後は、「膀胱炎」で入院）。

検査：入院時の白血球数は $16.40 \times 10^3/\mu\text{L}$

治療：バンコマイシンによる治療が継続、タゾバクタム／ピペラシリン 2.28g が追加（8 時間ごとに投与）。右手の再建術後 6 週目であった。

経過：763 日目に、術後に固定したピンの周囲の第 5 指から緑色の分泌物が出ることに気づき始めたと言った。また、他の 3 指の周囲に新しい痂皮が形成されていることにも気付いた。

菌血症の診断が確立。764 日目から 770 日までタゾバクタム／ピペラシリンを静脈内投与。

結果 有効性評価項目	766 日目に退院。「菌血症」の事象は、同日中に「回復」と判断。 768 日目、患者は重篤な有害事象「脾炎」のため入院。左側の激しい腹痛及び嘔吐を訴えて救急外来を受診。腹痛は、766 日目に始まり、退院直前であった。 退院日の夜、患者は、夕食後に嘔吐（食事中に 4 回）。 768 日目に検査が行われ、アミラーゼが 880U/L、リパーゼが 1,832U/L と上昇を確認。腹部超音波検査で、重篤な有害事象「脾炎」を確認。オメプラゾールに代わり、pantoprazole（PPI：国内未承認）20mg を 12 時間ごとに静脈内投与（神経学的評価により、疼痛に対してアセトアミノフェン 650mg を 6～9 時間ごとに投与することが推奨されたが、入院時には投与されなかった）。 769 日目の検査値では、アミラーゼが 259U/L、リパーゼが 581U/L。770 日目、アミラーゼは 217U/L、リパーゼは 660U/L であった。 患者は、772 日目に退院、事象は「回復」と判断。 治験責任医師は、「菌血症」の事象を高度、入院を必要とする重篤なものであり、バイジュベックゲルとの因果関係は「関連なし」と判断（右手手術後のピンと関連していると判断）。 治験責任医師は、「脾炎」の事象を高度、入院を必要とする重篤なものであり、バイジュベックゲルとの因果関係は「関連なし」と判断（試験中の疾患と脾炎の既往によるものであると判断）。 バイジュベックゲル投与：最終投与は 742 日目。上記の事象を受け、742 日目から 777 日目までバイジュベックゲル投与を中断。 ⑦ 患者 [B-VEC-EX-02-03-07] ・病歴：角膜擦過傷、食道狭窄、MRSA 皮膚感染症、貧血、扁平上皮癌を合併（33 歳頃に遺伝学的に RDEB と診断） ・創傷：右大腿部 ・バイジュベックゲル投与：本試験前に、KB103-001 試験及び B-VEC-03（GEM-3）試験に参加し、約 4 年間断続的にバイジュベックゲルを投与。B-VEC-03（GEM-3）試験と本試験の間、患者は一貫して来院し、3 年間ほぼ毎週来院。 ・経過：小児期から開いていて完全には閉じなかった足の二次的部位の創傷が、B-VEC-03（GEM-3）試験でバイジュベックゲルの投与により閉鎖し、本試験中も閉鎖を維持した。足の創傷の閉鎖により、買い物や外出ができるようになり、その後ひどい水疱に悩まされることなく、セルフケアができるようになった。実家を出て、コンサートに行く等、自立することができた。B-VEC-03（GEM-3）試験の投与中、初めてシャワーヘッドから背中に水が当たる痛みを感じずにシャワーを浴びることができたと報告があった。重度の後遺症もなく、日常生活を送ることができるようになった。創傷閉鎖前には、創傷被覆材を外す際に大腿部から出血し、ガウンや診察椅子を濡らしてしまっていたこと、また、人前で出血が衣服の外側にまで出て、月経と間違えられたことが何度かあったことを思い出した。本試験終了時には、大腿部は完全に閉鎖し、創傷被覆材交換時の出血は最小限になったため、貧血が少なくなり、輸血の必要性も減り、痛みも軽減され、全体的な健康状態も良くなった。投与期間中、瘢痕や線維症の部分の色や質感が改善され、治療部位の瘢痕が柔らかくなった。
-----------------------	---

結果
有効性評価項目

RDEB：35 歳女性
創傷部〈右大腿部〉

〈B-VEC-03 (GEM-3) 試験〉ベースライン時



〈B-VEC-03 (GEM-3) 試験〉終了時



〈B-VEC-EX-02試験〉終了時



【副作用又は有害事象】

重篤な有害事象：「皮膚感染」（425 日目）で入院（その 1 週間前、COVID-19 陽性。発熱が持続し、筋肉痛が悪化。敗血症と感染を除外するために入院）。

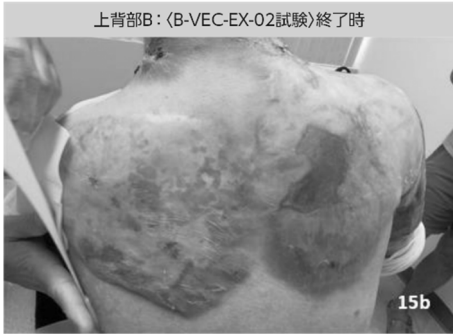
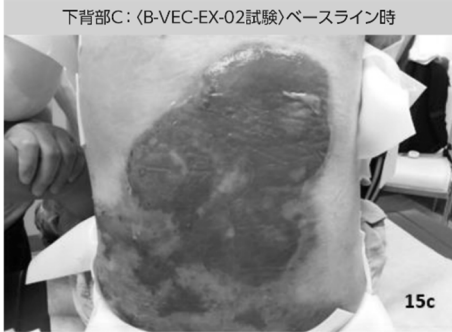
検査：原因不明の創傷培養で、誘導性クリンダマイシン耐性が陽性。

治療：輸液、バンコマイシン、セフェピムを投与。

経過：426 日目に退院し、アセトアミノフェンが処方された。事象は 426 日目に「回復」と判断。

治験責任医師は、「皮膚感染」の事象を高度、入院を必要とする重篤なもので、バイジュベックゲルとの因果関係は「関連なし」と判断。

バイジュベックゲル投与：最終投与は 403 日目。「COVID-19」及び「皮膚感染」による入院のため、バイジュベックゲル投与は中断されたが、退院後に再開。

結果 有効性評価項目	⑧ 患者 [B-VEC-EX-02-03-10] ・病歴：アトピー性皮膚炎、自閉症、角膜癒痕及び視力低下、ミトン変形、貧血を合併（18歳頃に遺伝学的にRDEBと診断） ・創傷：上背部及び下背部（背中の75%以上を覆う肉芽組織が旺盛な大きな慢性開放創傷） ・バイジュベックゲル投与：本試験に登録し、1年以上断続的にバイジュベックゲルを投与。 ・経過：試験終了時には、何年も開いたままだった背中の開放創傷は、創傷面積の約70～80%が閉鎖した。これにより、痛みは軽減し、快適に座ったり横になったりできるようになった。創傷が閉鎖し始め、バイジュベックゲルに反応し始めると、治療中、患者は以前より明るくなり、不快感も少なくなった。痛みが軽減し、治癒した部分が創傷被覆材に付着しなくなったため、創傷被覆材の交換にも耐えられるようになった。患者の介護者は、患者の気分とQOLが全体的に改善したと報告した。 RDEB：18歳男性 創傷部〈上背部（A及びB）／下背部（C及びD）〉 上背部A：〈B-VEC-EX-02試験〉ベースライン時  15a 上背部B：〈B-VEC-EX-02試験〉終了時  15b 下背部C：〈B-VEC-EX-02試験〉ベースライン時  15c 下背部D：〈B-VEC-EX-02試験〉終了時  15d 【副作用又は有害事象】 特に認められなかった。
-----------------------	---

注）承認外の用法及び用量を含む（「V．3．用法及び用量又は使用方法」の項参照）

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相非盲検継続投与試験 (B-VEC-EX-02-JP 試験) ^{12, 13)}

目的	【主要目的】 ・ バイジュベックゲル（一般名：ベレマゲン ゲベルパペク）投与 6 ヶ月後の創傷の完全閉鎖^{※1}を評価すること。 【副次目的】 ・ バイジュベックゲル投与 3 ヶ月後の創傷の完全閉鎖^{※2}を評価すること。 ・ 有害事象及び重篤な有害事象の発現率、重症度及び因果関係に基づきバイジュベックゲルの安全性及び忍容性を評価すること。 ・ 臨床検査値のベースライン時からの変化量に基づきバイジュベックゲルの安全性及び忍容性を評価すること。 【探索的目的】 ・ 6、9 及び 12 ヶ月後における皮膚特有の健康関連 QOL 指標 Skindex-29 及び健康状態の評価尺度 EQ-5D-5L スコアのベースライン時との平均変化について評価すること。 ・ HSV-1 及び COL7 に対する抗体によって測定されたバイジュベックゲルに対する免疫反応を評価すること。 ・ 9 及び 12 ヶ月後における一次創傷閉鎖の持続性を評価すること。 ・ 22、24 及び 26 週目（6 ヶ月後）における一次創傷の創傷被覆材交換に伴う疼痛重症度の平均変化を評価すること。 ・ 26 週時及び試験最終診察時の TSQM-9 スコアを評価すること。 ※1 ベースライン時に選択された創傷がバイジュベックゲル投与 22、24 及び 26 週目のいずれかの時点で完全（100%）に閉鎖したと定義し、排液のない皮膚の再上皮化と規定した ※2 ベースライン時に選択された創傷がバイジュベックゲル投与 8、10 及び 12 週目のいずれかの時点で完全（100%）に閉鎖したと定義し、排液のない皮膚の再上皮化と規定した
試験デザイン	多施設共同（国内 2 施設）、非盲検継続投与（OLE）
対象	日本人 DEB 患者 5 例 [安全性解析対象集団：5 例、PP 集団：4 例] [小児（13～18 歳）：2 例／19 歳以上：3 例]
主な選択基準	1. EB の臨床診断を有する 2. COL7A1 を含む遺伝学的検査による DEB 診断が確定している（DDEB 又は RDEB） 3. インフォームド・コンセント時に生後 2 ヶ月以上 4. 少なくとも 1 つの一次創傷（20～40cm²未満）があり、以下の基準を満たすこと： ・ 外観：肉芽組織が十分にあり、血管新生が良好で清潔であり、感染していない
主な除外基準	1. 投与を受ける部位に活動性の感染症があり、バイジュベックゲルの適用に悪影響を及ぼすと治験責任医師が判断 2. 一次創傷に皮膚移植又はメッシュ皮膚移植を併用している（ただし、二次創傷の場合、バイジュベックゲル投与開始前に治験責任医師の臨床的判断に基づき、移植が治癒に向かっており、移植片が吸収されている場合は、皮膚移植又はメッシュ皮膚移植を許可） 3. 過去 3 ヶ月以内に介入的遺伝子治療臨床試験に参加している（バイジュベックゲル投与を含まない） 4. 治療を受ける部位に扁平上皮癌の現認又は既往歴がある 5. 第 1 週目に化学療法又は免疫抑制療法を積極的に受けている

試験方法	バイジュベックゲルを、生後2ヵ月～3歳未満は2.0×10^9 PFU/週、3歳以上は4.0×10^9 PFU/週を最大投与量として52週間、週1回局所投与した。創傷部が閉鎖するまで、毎週、創傷全体（臍が露出している場合を除く）に約1cm×1cm（ホチキスの針の幅）の等間隔となるように量を調整しながら、バイジュベックゲルを投与した。投与後の創傷には、約1～2cm 大きいサイズにカットした非固着性の疎水性創傷被覆材を貼り、その上から標準ケア用創傷被覆材を使用して創傷を被覆し、約24時間覆っておいた。1～26週目（6ヵ月後）は毎週来院するが、26週目（6ヵ月後）以降は必ずしも毎週の来院は不要とし、36、38、40、48、50及び52週の来院を必須とした。バイジュベックゲルの最終投与後90日（±7日）に安全性追跡調査／早期終了来院を実施した。なお、以前に治療した創傷が再び開放した場合、投与が可能であれば、再び創傷が閉鎖するまで治療を再開することができることとした。 【創傷の選択】 ・評価の対象となる一次創傷は、20～40cm²未満。 ・バイジュベックゲルの投与と治験責任医師による創傷の完全閉鎖の評価には、一次創傷を1つ選択した。 ・一次創傷及びその隣接創傷は、隣接創傷を含む二次創傷の治療に移る前に、常に最初に治療した。 ・DEB 創傷の動的な性質のため、元の創傷が完全に閉鎖していたとしても、元の創傷の境界で剥離が起こるのを避けるために、隣接する創傷（一次創傷の周囲約2.5～7.6cm）の治療が必要になることがあった。 ・一次創傷（開創している場合）を撮像し、バイジュベックゲルを投与した後、治験責任医師の判断に基づき、その週の来院時に治療する二次創傷を選択できることとし、二次創傷（投与前）を撮像することとした。 ・治験責任医師は試験期間中に最大6つの二次創傷を選択することができることとした。二次創傷の治療は、創傷と隣接する創傷が毎週一貫した治療を受けられるようにするため、6つを上限とした。ただし、これは一次創傷の治療後に残るバイジュベックゲルの量に基づいていることとした。
評価項目	【有効性】 主要評価項目： ・6ヵ月後における一次創傷の完全閉鎖※¹ 副次評価項目： ・3ヵ月後における一次創傷の完全閉鎖※² 探索的評価項目： ・9ヵ月及び12ヵ月後における一次創傷の完全閉鎖※³ ・52週目における Skindex-29 スコアのベースライン時からの平均変化量 ・52週目における EQ-5D-5L スコアのベースライン時からの変化 ・26、38及び52週目における EQ VAS スコアの変化 ・22、24及び26週目（6ヵ月後）における一次創傷の創傷被覆材交換に伴う疼痛重症度（VAS）スコアの平均変化 ・26及び52週目における TSQM-9 スコア 【安全性】 ・有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、免疫原性（抗 HSV-1 抗体、抗 COL7 抗体） ※¹ ベースライン時に選択された創傷がバイジュベックゲル投与 22、24 及び 26 週目のいずれかの時点で完全（100%）に閉鎖したと定義し、排液のない皮膚の再上皮化と規定した ※² ベースライン時に選択された創傷がバイジュベックゲル投与 8、10 及び 12 週目のいずれかの時点で完全（100%）に閉鎖したと定義し、排液のない皮膚の再上皮化と規定した ※³ ベースライン時に選択された創傷が、バイジュベックゲル投与 9ヵ月後（36、38 及び 40 週目）、12ヵ月後（48、50 及び 52 週目）のいずれかの時点で完全（100%）に閉鎖したと定義し、排液のない皮膚の再上皮化と規定した
解析計画	正式な仮説検証は検討しなかった。

結果 患者背景			安全性解析対象集団 (n=5)				
	年齢 (歳)	平均値±標準偏差 中央値 (最小値, 最大値)		36.2±25.9 22.3 (12.8, 68.6)			
		n					
		12 歳以下	0				
		13～18 歳	2				
	19 歳以上	3					
	性別、n	男性		1			
		女性 [うち出産可能年齢]		4 [2]			
	人種、n	アジア人		5			
	民族、n	日本人		5			
遺伝子型、n	DDEB		0				
	RDEB		5				
一次創傷サイズ (cm ²)	平均値±標準偏差 中央値 (最小値, 最大値)		7.4±7.6 6 (1, 20)				
	n						
	5cm ² 未満	2					
	5～10cm ² 未満	2					
10～20cm ²	1						

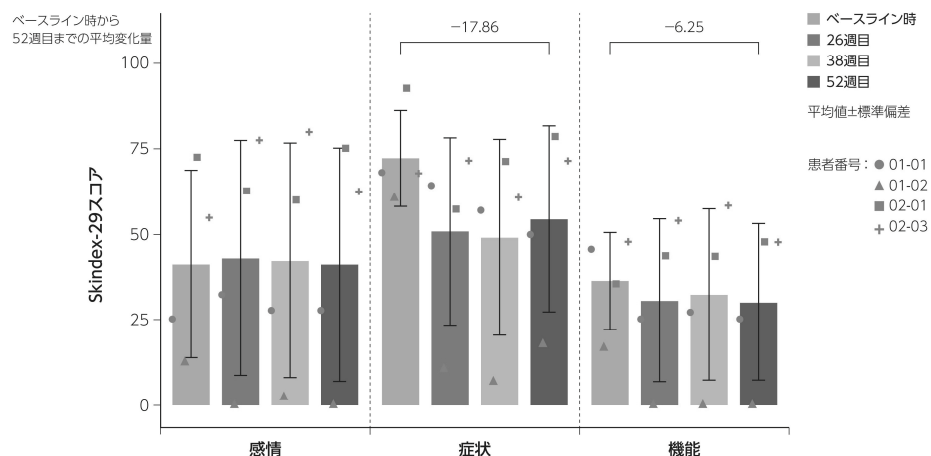
結果 主要評価項目、 副次評価項目及び 探索的評価項目	一次創傷の完全閉鎖 (PP 集団) [主要、副次及び探索的評価項目] 一次創傷の完全閉鎖※ ¹ を評価したところ、主要評価項目である 6 ヶ月後 (22、24 及び 26 週目のいずれかの時点) では、全 4 例に完全 (100%) 閉鎖が認められた。 また、副次評価項目である 3 ヶ月後 (8、10 及び 12 週目のいずれかの時点) でも、全 4 例に完全 (100%) 閉鎖が認められた。 探索的評価項目である 9 ヶ月後 (36、38 及び 40 週目) 及び 12 ヶ月後 (48、50 及び 52 週目) のいずれかの時点では、全 4 例中 3 例に完全 (100%) 閉鎖が認められた。							
	ベースライン時から 3 ヶ月及び 6 ヶ月後における一次創傷の完全閉鎖※¹ (PP 集団) [主要及び副次評価項目]							
	患者番号		[副次評価項目]			[主要評価項目]		
		ベースライン時	8 週目	10 週目	12 週目	22 週目	24 週目	26 週目
	01-01	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖
	01-02	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖
	02-01	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖
	02-03	開放	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖
	ベースライン時から 9 ヶ月及び 12 ヶ月後における一次創傷の完全閉鎖※¹ (PP 集団) [探索的評価項目]							
	患者番号	36 週目	38 週目	40 週目	48 週目	50 週目	52 週目	
01-01	開放	開放	開放	開放	開放	開放		
01-02	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖		
02-01	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖		
02-03	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖		
※ ¹ 創傷の完全閉鎖は、ベースライン時に選択された創傷が完全 (100%) に閉鎖したと定義し、排液のない皮膚の再上皮化と規定した								

結果
探索的評価項目

(1) Skindex-29 スコアへの影響 (PP 集団) [探索的評価項目]

ベースライン時、26、38 及び 52 週目における皮膚特有の健康関連 QOL 指標である Skindex-29 スコア※1 を評価したところ、ベースライン時から 52 週目までの平均変化量は、「症状」は-17.86、「機能」は-6.25 で、「感情」の平均値には変化が見られなかった。

Skindex-29 スコア※1 (PP 集団)

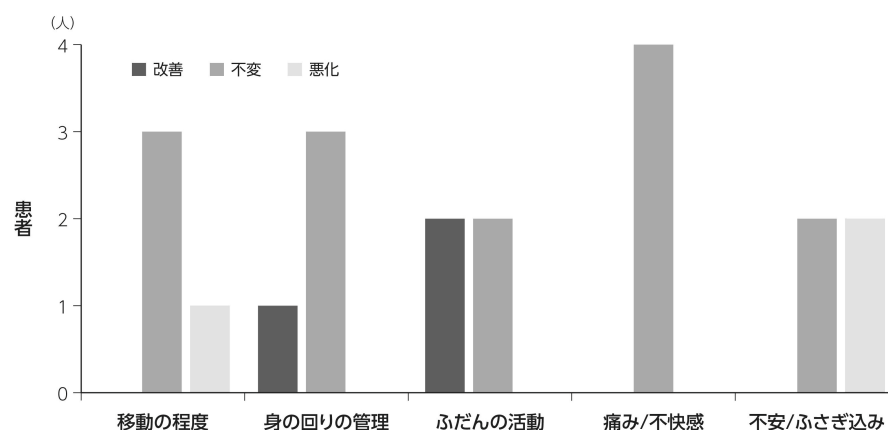


※1 3つの領域で計29項目（感情10項目、症状7項目、機能12項目）から構成される皮膚特有の健康関連QOL指標を、100の線形尺度に変換して、0「影響なし」～100「影響は常に経験する」を記入して評価した。点数が低ければ低いほど、障害が少ないことを示す

(2) EQ-5D-5L スコアへの影響 (PP 集団) [探索的評価項目]

ベースライン時及び 52 週目の健康状態を EQ-5D-5L スコア※1 で評価したところ、改善がみられた患者は 4 例中「移動の程度」「痛み／不快感」「不安／ふさぎ込み」で各 0 例、「身の回りの管理」で 1 例、「ふだんの活動」で 2 例であった。

EQ-5D-5L スコア※1 の変化 (PP 集団)



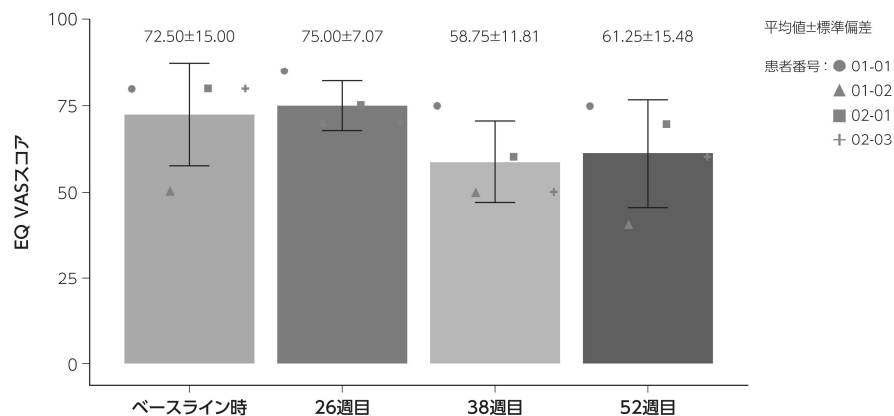
※1 5つの領域（「移動の程度」、「身の回りの管理」、「ふだんの活動」、「痛み／不快感」、「不安／ふさぎ込み」）を評価し、各領域を5段階で評価

結果
探索的評価項目

(3) EQ VAS スコアへの影響 (PP 集団) [探索的評価項目]

ベースライン時、26、38 及び 52 週目の一般的な健康状態を EQ VAS スコア※1 (平均値) で評価したところ、ベースライン時は 72.50、26 週目は 75.00、38 週目は 58.75、52 週目は 61.25 であった。

EQ VAS スコア※1 の変化 (PP 集団)

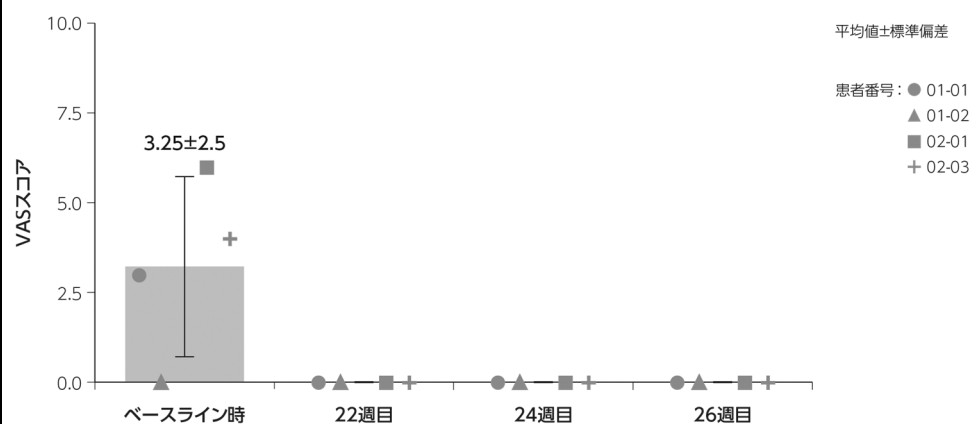


※1 EuroQol グループにより開発された標準化された健康状態の測定法 (EuroQol Visual Analogue Scale)。健康状態を 0 (想像できる最も悪い健康状態) から 100 (想像できる最も良い健康状態) で評価する。スコアが大きいほど健康状態が良好であることを示す

(4) 一次創傷の創傷被覆材交換に伴う疼痛重症度 (VAS) スコアへの影響 (PP 集団) [探索的評価項目]

ベースライン時、22、24 及び 26 週目における一次創傷の創傷被覆材交換に伴う疼痛重症度 (VAS) スコア※1 (平均値) を評価したところ、それぞれ 3.25、0、0、0 であり、ベースライン時からの平均変化量はいずれも -3.25 であった。

一次創傷の疼痛重症度 (VAS) スコア※1 の変化 (PP 集団)



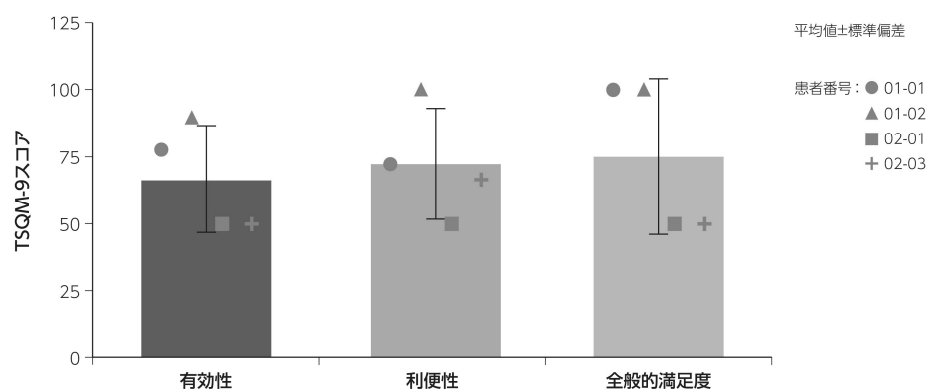
※1 創傷被覆材交換時に、患者が 0cm (痛みなし) ~ 10cm (最悪の痛み) の適切な目盛りに印をつけることで痛みの程度を評価

結果
探索的評価項目

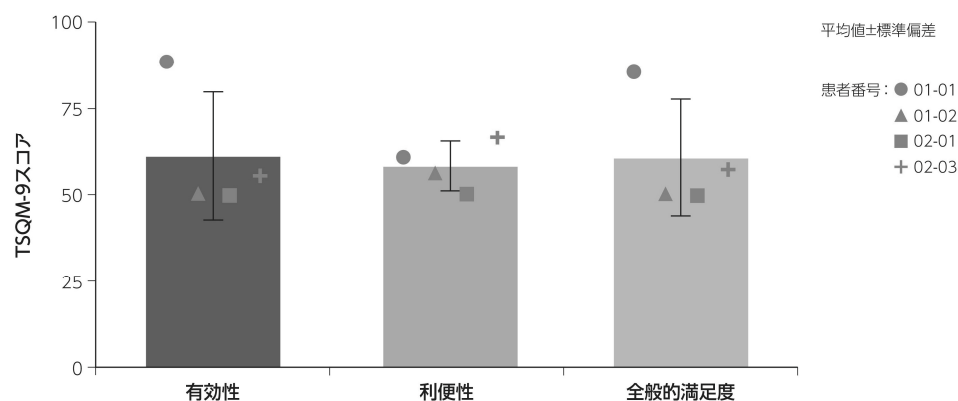
(5) 治療の満足度 (TSQM-9 スコア) への影響 (PP 集団) [探索的評価項目]

26 週目における TSQM-9 スコア※1 を評価したところ、TSQM-9 の 3 領域のスコア (平均値) は「有効性」が 66.67、「利便性」が 72.22、「全般的満足度」が 75.00 であった。52 週目では「有効性」が 61.11、「利便性」が 58.34、「全般的満足度」が 60.71 であった。

26 週目における TSQM-9 スコア※1 (PP 集団)



52 週目における TSQM-9 スコア※1 (PP 集団)



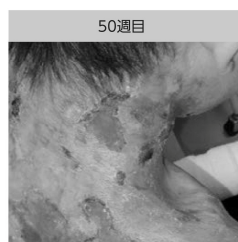
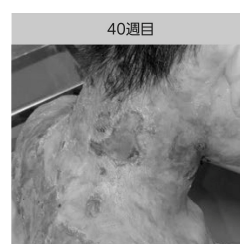
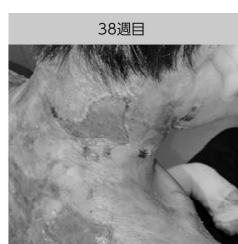
※1 「有効性」、「利便性」及び「全般的満足度」の3つの領域を含む9項目から構成。第1週来院 (ベースライン) 時及び26週目、52週目に評価した。スコアの値が大きいほど、治療に対する満足度が高いことを示す

結果
探索的評価項目

(6) 個々の患者の経過

① 患者 [B-VEC-EX-02-JP-01-01]

RDEB

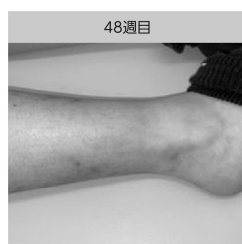
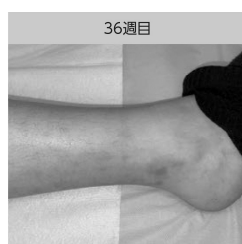


【副作用又は有害事象】

副作用は認められなかった。中等度の有害事象として皮膚感染、上咽頭炎がみられたが、バイジュベックゲルとの因果関係は「関連なし」と判断された。

結果
探索的評価項目

② 患者 [B-VEC-EX-02-JP-01-02]
RDEB

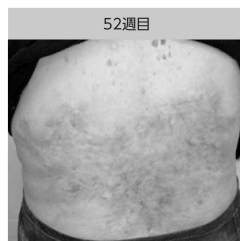
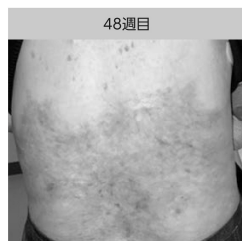
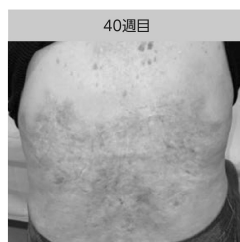
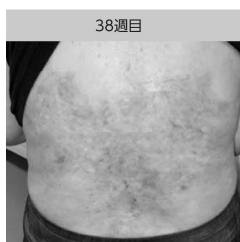
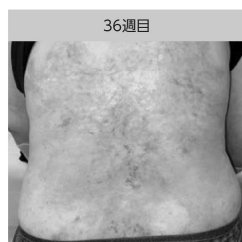
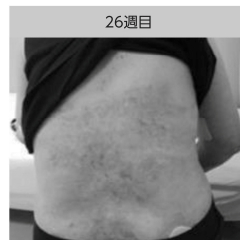
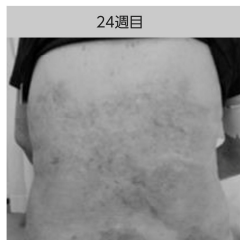
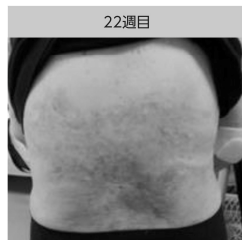
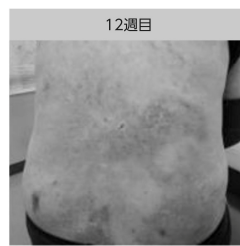
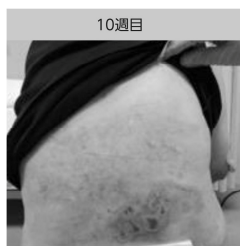


【副作用又は有害事象】

副作用は認められなかった。軽度な有害事象として接触皮膚炎、中等度の有害事象として上気道感染がみられたが、バイジュベックゲルとの因果関係は「関連なし」と判断された。

結果
探索的評価項目

③ 患者 [B-VEC-EX-02-JP-02-01]
RDEB



【副作用又は有害事象】
特に認められなかった。

結果
探索的評価項目

④ 患者 [B-VEC-EX-02-JP-02-03]
RDEB



【副作用又は有害事象】

副作用は認められなかった。軽度な有害事象として挫傷がみられたが、バイジェベックゲルとの因果関係は「関連なし」と判断された。

結果
安全性

(1) HSV-1 に対する免疫反応（安全性解析対象集団）
週 1 回のバイジュベックゲル投与の全体的な安全性評価の一環として、試験スケジュールに従って、投与前と投与後の血清検体を採取し、検証済みのプラーク減少中和試験（PRNT：plaque reduction neutralization test）※1 により抗 HSV-1 特異的中和抗体を評価したところ、ベースライン時に血清検体が採取された 3 例のうち全例が抗 HSV-1 抗体陽性であった。26 週目に採取された 2 例のうち、1 例は PRNT₅₀ が 1：320 から 1：640 に変化し、1 例は変化を示さなかったが、いずれも抗 HSV-1 抗体価が 4 倍を超える上昇によって定義されるような抗体反応は認められなかった。

HSV-1 に対する免疫反応の評価（安全性解析対象集団）

患者番号	検体採取（週）	PRNT ₅₀
02-01	1	1：320
	26	1：640
02-03	1	1：80～1：160
	26	1：80～1：160

※1 PRNT 評価は、連続希釈した患者の血清（1：80～1：5120）の存在下、コンフルエントな単層宿主細胞におけるバイジュベックゲルを介したプラーク形成（感染した後に溶解した細胞が集まって形成された感染巣）の減少率を測定し、プラークが 50%まで減少する血清希釈率を PRNT₅₀ として報告

(2) COL7 に対する免疫反応（安全性解析対象集団）
抗 HSV-1 抗体の評価のため採取した投与前後の同じ血清検体を用いて、ヒト COL7 を標的とする抗 IgG 抗体についても評価した。ベースライン時に 3 例、26 週目に 2 例で採取された全ての検体において、抗 COL7 抗体陰性であり、試験終了時までに血清陽転した患者はいなかった。

各患者のヒト血清中の抗 COL7 抗体（安全性解析対象集団）

患者番号	検体採取（週）	抗 COL7 抗体※1
02-01	1	陰性
	26	陰性
02-03	1	陰性
	26	陰性

※1 抗 COL7 抗体は、製造元のプロトコルに従って、20RU/mL を超えたときを陽性と評価

(3) 有害事象（安全性解析対象集団）
安全性解析対象集団 5 例中、有害事象は 4 例 10 件（上咽頭炎が 4 件、下痢、皮膚感染、上気道感染、挫傷、接触皮膚炎、そう痒症が各 1 件）、副作用は 0 例であった。本試験において、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

MedDRA version 26.1

注）承認外の用法及び用量を含む（「V. 3. 用法及び用量又は使用方法」の項参照）

(5) 患者・病態別試験
該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

バイジュベックゲル 一般使用成績調査

目的	使用実態下における本品の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	日本人 DEB（RDEB 及び DDEB）患者
観察期間	5 年間
予定症例数	登録期間（3 年 6 ヶ月）中に本品が投与された全例（想定症例数：200 例）
主な調査項目	<安全性の検討事項> 調製及び投与時における医療従事者及び患者関係者への偶発的曝露、体液又は治療後の患部との直接接触による患者から濃厚接触者又は医療従事者への偶発的曝露、長期安全性、投与部位に関連する有害事象、免疫原性の有害事象、扁平上皮癌 <有効性の検討事項> 治療対象創傷の 50%以上の縮小、治療対象創傷の完全閉鎖、TSQM-9 スコアの変化量

(7) その他

海外ヒューマン・ファクター検証試験（B-VEC-EX-02 [PRO-HF-01] 試験）（海外データ）¹⁴⁾

目的	バイジュベックゲル（一般名：ベレマゲン ゲペルパベク）の在宅投与の妥当性を確認するため、以下の項目を評価すること。 ・ 正看護師が、模擬患者 2 例の治験製品を処方した創傷部位を適切に特定可能か ・ 正看護師が、模擬患者 2 例の処方箋に基づき作業環境を適切に設定可能か ・ 正看護師が、創傷部の開閉を判断可能か ・ 正看護師が、創傷部が開閉している場合、適切な処置を口頭で確認可能か ・ 正看護師が、創傷が清潔で乾燥しておりバイジュベックゲル投与の準備ができていないか判断し、清潔でない場合、創傷の適切な洗浄と乾燥が行えるか ・ 正看護師が、適切な投与経路を選択することにより、3 つの創傷に対して、正確な液滴サイズで、かつ 1cm×1cm の範囲内にバイジュベックゲルを投与可能か ・ 正看護師が、在宅環境で、硬い面と軟らかい面の両方にこぼれた液体を正しく清掃し、未使用及び一部使用したバイジュベックゲルを含む廃棄物を適切に廃棄可能か
試験デザイン	単施設（米国）、非盲検（ヒューマン・ファクター検証試験）
対象	医療従事者（正看護師）21 例
主な選択基準	1. 有効な正看護師免許 2. 創傷ケアの経験 3. 外用薬投与の経験
主な除外基準	1. クリスタルバイオテック社に雇用されている 2. 本治験製品の使用経験又は新規の投与手順の使用経験がある
試験方法	1. 試験責任者及び治験コーディネーターが〈試験環境 1～6〉を設置した。在宅投与時には、患者、介護者、正看護師のみが、自宅の隔離された場所に同席するため、〈試験環境〉は自宅環境を表現しており、在宅投与時の各活動を検証するために準備された部屋で実施した。各正看護師は個別に評価した。

試験方法

室内環境では、以下のものが提示された。

〈試験環境 1〉
空白の身体画像（「評価項目・基準」の項参照）が提示され、正看護師は、提供された「オフサイト来院登録用紙及び治験製品バイジュベックゲル処方箋（模擬処方）」に基づいて投与部位を決定した。正看護師は、初回投与の創傷を決定後、治験製品輸送キット及びバイオハザード容器の観点から、吸収性シートをどこに置くか、どのように置くかを口頭で伝えた。

〈試験環境 2〉
創傷が、開放／閉鎖又は開放及び閉鎖の両方に対して、どのような処置が適切かを判断するため、3つの創傷画像例を提示した。

〈試験環境 3〉
3つの模擬創傷が提示され、正看護師は、それらがバイジュベックゲル投与に適格か、バイジュベックゲル投与前に洗浄し乾燥させる必要があるかを判断した。創傷の洗浄が必要と判断した場合、正看護師は、滅菌生理食塩水及びガーゼワイプを使用し、適切な洗浄技術を実演した。

〈試験環境 4〉
3種類のサイズの模擬創傷及び模擬バイジュベックゲルシリンジ（0.9%滅菌生理食塩水、メトセル・ゲル、食用色素を充填）3本を用意した。

- ・正看護師は、適切な投与経路を口頭で説明し、創傷1つにつきシリンジを1本ずつ使用し、3つの創傷全てに適切な模擬バイジュベックゲルを投与した。
- ・試験官（治験コーディネーター）の確認後、正看護師は、疎水性創傷被覆材を用いて適切な創傷被覆を実演し、創傷被覆の最終段階を口頭で説明した。

〈試験環境 5〉
硬面と軟面の両方を設置し、正看護師は、溢れた場合の適切な清掃方法を実演した〔提供備品：カーペットの見本と机の表面、Sklar® Wipes、バイオハザード廃棄物袋、手袋〕。

〈試験環境 6〉
正看護師が適切な廃棄物処理を実証するために、来院時に利用可能な備品を用意した〔提供備品：模擬非吸収疎水性創傷被覆材（密封可能な袋に入れ、前回の来院時に回収したもの）、損傷部に付着して投与前に除去した模擬創傷被覆材、部分的に使用した模擬シリンジ、未使用の模擬シリンジ、模擬使用済み生理食塩水ワイプ（治験製品投与前に創傷の洗浄に使用したもの）、模擬使用済み手袋、バイオハザード容器、アイスパック、治験製品輸送バッグ〕。

2. 試験責任者は、開始前に正看護師とともに「投与手順書」を確認した。

3. 正看護師に開始の準備ができたなら、治験コーディネーターは手袋を着用するよう指示し、次に、「ヒューマン・ファクター（HF）手順書」（「評価項目・基準」の項参照）を読み上げた。

模擬バイジュベックゲルシリンジ（0.9%滅菌生理食塩水、メトセル・ゲル、食用色素を充填）を用いて、下表に従い局所投与した。

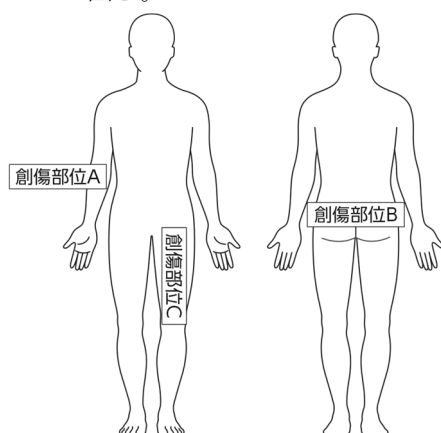
年齢	1週間の最大投与量	1週間の最大シリンジ数
生後6ヵ月以上3歳未満	2×10 ⁹ PFU/週	4シリンジ
3歳以上	4×10 ⁹ PFU/週	8シリンジ

評価項目・基準

課題 1

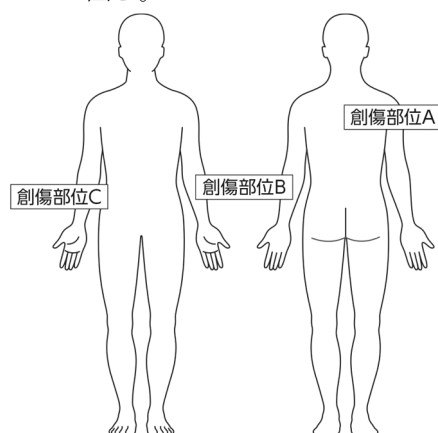
〈模擬患者 1〉

指示：提供された処方を確認し、投与すべき適切な創傷部位を○印で囲む。



〈模擬患者 2〉

指示：提供された処方を確認し、投与すべき適切な創傷部位を○印で囲む。

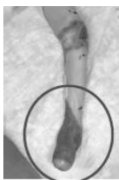
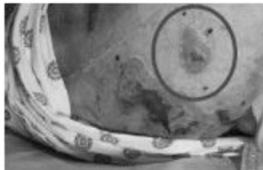


課題 2

指示：机上にある備品袋から吸収シート、模擬バイジュベックゲル輸送キット及びバイオハザード容器を取り出す。次に、〈模擬患者 1〉及び〈模擬患者 2〉の治験製品処方箋に基づいた作業環境の設定について、治験コーディネーターに口頭で説明する。

課題 3～5

指示：以下の各創傷を確認し、創傷が開放又は閉鎖しているかを選択し、創傷の評価欄及び処置欄の適切な欄にレ点を記入して次の処置を決定する。

創傷	創傷部位の評価			
	創傷の評価		処置	
	開放	閉鎖	投与量	新規創傷選択
				
				
				

課題 6

指示：机上の模擬創傷を確認し、清潔で、模擬バイジュベックゲルを投与する準備ができているかを判断する。創傷が清潔でない場合は、その旨を治験コーディネーターに伝え、適切な洗浄手技を実演する。

課題 7

指示：バイジュベックゲルの適切な投与経路を口頭で示す。

課題 8

指示：創傷 1、2 及び 3 を入手する。適切な液滴のサイズと 1cm×1cm の間隔で模擬バイジュベックゲルを創傷に的確に投与する。

評価項目・基準	課題 9 指示：疎水性創傷被覆材を入手する。創傷 1、2 及び 3 への適切な投与及び被覆を実演する。疎水性創傷被覆材の上に乗せるものを口頭で説明する。 課題 10 及び 11 指示：硬い面と軟らかい面の両方にこぼれた液体を清掃する方法を、身体的及び口頭で実演する。清掃後、机上にある品目を通常のゴミ箱に捨ててよいものと、バイオハザード容器に捨てなければならないものを適切に決定する。 課題 12 指示：机上にある適切な品目（通常のゴミ箱に捨ててよいもの、バイオハザード容器に捨てなければならないもの）を治験コーディネーターに伝え、口頭で後片付けを実演する。 課題 13 指示：来院時に、シリンジが完全には注入されなかった場合及び未使用であった場合、どのように対処すべきか、適切な手順を身体的及び口頭で実演する。 新規（課題 14） 指示：バイジュベックゲルが局所投与前に十分に解凍されているかどうかを判断する。																							
解析計画	該当なし																							
結果	合格基準は、「オール・オア・ナッシング」であり、3 つの模擬創傷全てで基準を満たし、100%正解の場合を合格としたところ、合格者は正看護師 21 例中 15 例であった。 <table><tr><th>課題の内容 (C：重要)</th><th>使用エラーの数及び内容</th><th>ヒヤリハット／使用困難の回数及び内容</th></tr><tr><td>課題 1 〈試験環境 1〉投与のための適切な初期創傷部位を決定する (C)</td><td>使用エラーはなし</td><td>いずれも 0 回</td></tr><tr><td>課題 2 〈試験環境 1〉訪問の作業空間の設定 (C)</td><td>使用エラーはなし</td><td>いずれも 0 回</td></tr><tr><td>課題 3、4、5 〈試験環境 2〉投与する創傷部位が開放創か閉鎖創かを判断する (C)</td><td>使用エラーはなし</td><td>いずれも 0 回</td></tr><tr><td>課題 6 〈試験環境 3〉創傷の洗浄が必要か、軟膏やクリームで創傷が汚れていないか判断する</td><td>使用エラーはなし</td><td>模擬創傷の洗浄後、模擬バイジュベックゲルを投与する前に創傷を乾かすのを忘れそうになったことが 1 回あったが、使用上の問題はなかった。</td></tr><tr><td>課題 7 〈試験環境 4〉適切な投与経路を決定</td><td>使用エラーはなし</td><td>いずれも 0 回</td></tr><tr><td>課題 8、14 〈試験環境 4〉指定された創傷に適切な単位用量を投与する (C)</td><td>6 つの使用エラー [承認基準] A：20cm²未満の創傷：11～25 滴 B：20～40cm²未満の創傷：22～41 滴 C：40～60cm²の創傷：44～69 滴 液滴の直径 2～3cm [正看護師番号]（下線_____：合格範囲外） [01-01] A=25 滴、B=44 滴、C=55 滴 [01-04] A=13 滴、B=19 滴、C=46 滴 [01-05] A=27 滴、B=40 滴、C=63 滴 [01-07] A=18 滴、B=50 滴、C=57 滴 [01-08] A=12 滴、B=24 滴、C=32 滴 [01-10] A=14 滴、B=32 滴、C=40 滴</td><td>いずれも 0 回</td></tr></table>			課題の内容 (C：重要)	使用エラーの数及び内容	ヒヤリハット／使用困難の回数及び内容	課題 1 〈試験環境 1〉投与のための適切な初期創傷部位を決定する (C)	使用エラーはなし	いずれも 0 回	課題 2 〈試験環境 1〉訪問の作業空間の設定 (C)	使用エラーはなし	いずれも 0 回	課題 3、4、5 〈試験環境 2〉投与する創傷部位が開放創か閉鎖創かを判断する (C)	使用エラーはなし	いずれも 0 回	課題 6 〈試験環境 3〉創傷の洗浄が必要か、軟膏やクリームで創傷が汚れていないか判断する	使用エラーはなし	模擬創傷の洗浄後、模擬バイジュベックゲルを投与する前に創傷を乾かすのを忘れそうになったことが 1 回あったが、使用上の問題はなかった。	課題 7 〈試験環境 4〉適切な投与経路を決定	使用エラーはなし	いずれも 0 回	課題 8、14 〈試験環境 4〉指定された創傷に適切な単位用量を投与する (C)	6 つの使用エラー [承認基準] A：20cm ² 未満の創傷：11～25 滴 B：20～40cm ² 未満の創傷：22～41 滴 C：40～60cm ² の創傷：44～69 滴 液滴の直径 2～3cm [正看護師番号]（下線_____：合格範囲外） [01-01] A=25 滴、B=44 滴、C=55 滴 [01-04] A=13 滴、B=19 滴、C=46 滴 [01-05] A=27 滴、B=40 滴、C=63 滴 [01-07] A=18 滴、B=50 滴、C=57 滴 [01-08] A=12 滴、B=24 滴、C=32 滴 [01-10] A=14 滴、B=32 滴、C=40 滴	いずれも 0 回
課題の内容 (C：重要)	使用エラーの数及び内容	ヒヤリハット／使用困難の回数及び内容																						
課題 1 〈試験環境 1〉投与のための適切な初期創傷部位を決定する (C)	使用エラーはなし	いずれも 0 回																						
課題 2 〈試験環境 1〉訪問の作業空間の設定 (C)	使用エラーはなし	いずれも 0 回																						
課題 3、4、5 〈試験環境 2〉投与する創傷部位が開放創か閉鎖創かを判断する (C)	使用エラーはなし	いずれも 0 回																						
課題 6 〈試験環境 3〉創傷の洗浄が必要か、軟膏やクリームで創傷が汚れていないか判断する	使用エラーはなし	模擬創傷の洗浄後、模擬バイジュベックゲルを投与する前に創傷を乾かすのを忘れそうになったことが 1 回あったが、使用上の問題はなかった。																						
課題 7 〈試験環境 4〉適切な投与経路を決定	使用エラーはなし	いずれも 0 回																						
課題 8、14 〈試験環境 4〉指定された創傷に適切な単位用量を投与する (C)	6 つの使用エラー [承認基準] A：20cm ² 未満の創傷：11～25 滴 B：20～40cm ² 未満の創傷：22～41 滴 C：40～60cm ² の創傷：44～69 滴 液滴の直径 2～3cm [正看護師番号]（下線_____：合格範囲外） [01-01] A=25 滴、B=44 滴、C=55 滴 [01-04] A=13 滴、B=19 滴、C=46 滴 [01-05] A=27 滴、B=40 滴、C=63 滴 [01-07] A=18 滴、B=50 滴、C=57 滴 [01-08] A=12 滴、B=24 滴、C=32 滴 [01-10] A=14 滴、B=32 滴、C=40 滴	いずれも 0 回																						

結果	課題の内容 (C：重要)	使用エラーの数及び内容	ヒヤリハット／使用困難の 回数及び内容
	課題 9 〈試験環境 4〉疎水性創傷 被覆材の適切な使用法 (C)	使用エラーはなし	いずれも 0 回
	課題 10、11、12 〈試験環境 5〉清掃手順 (C)	使用エラーはなし	ヒヤリハット 0 回
	課題 13 〈試験環境 6〉部分的に使用 されたバイジュベックゲル や未使用のバイジュベック ゲルを適切に廃棄する (C)	使用エラーはなし	いずれも 0 回 しかし、正看護師はアイス パックをバイオハザード容 器に捨てたのではないかと 考えていた。

注) 承認外の用法及び用量を含む (「V. 3. 用法及び用量又は使用方法」の項参照)

海外ヒューマン・ファクター検証試験 (B-VEC-EX-02 試験 [PRO-HF-02]) (海外データ) ¹⁵⁾

目的	バイジュベックゲル (一般名：ベレマゲン ゲペルパベク) の在宅投与に関する使用者の能力の評価。 ・使用者がバイジュベックゲルの適切な保管基準を判断可能か ・使用者がバイジュベックゲルの調製及び投与に必要な物品を入手できるか ・使用者が、使用前に製品の適切な解凍を実証できるか ・医療従事者がバイジュベックゲル (製剤) を抜き取り、ヒプロメロース (HPMC) ゲルバイアルに注入できるか ・着色した模擬バイジュベックゲル (製剤) を用いて、使用者の適切な調製技術を実証できるか ・使用者が 3 歳以上の患者に対して正確な患者用量を準備できるかどうか、また、患者が 3 歳未満であった場合、3 歳以上と何が異なるかを口頭で説明できるか ・使用者が創傷の開閉を判断可能か ・創傷が閉じている場合に、使用者が適切な処置を判断可能か ・使用者が、創傷にバイジュベックゲルを使用することが適切かどうかを判断可能か ・使用者がバイジュベックゲルを適切に投与できるか ・患者が創傷被覆材の廃棄について従うべき指示を含め、使用者が適切な廃棄方法を実演し、適切な清掃方法を口頭で説明できるか
試験デザイン	単施設 (米国)、非盲検 (ヒューマン・ファクター検証試験)
対象	医療従事者 (医師、医師助手、正看護師等) <グループ A：17 例、グループ B：18 例> 患者／介護者 <14 例>
選択基準	1. 英語の読み書きができる
除外基準	1. クリスタルバイオテック社に雇用されている
被験薬	模擬バイジュベックゲル (10%-PBS グリセロール、食用色素を充填)

試験方法	用法・用量		
	創傷面積 (cm ²)	投与量	容量 (mL)
	20 未満	4×10 ⁸ PFU	0.2
	20 以上 40 未満	8×10 ⁸ PFU	0.4
	40 以上 60 以下	1.2×10 ⁹ PFU	0.6

1. 試験担当者が試験環境を設置。

2. 試験グループ A (医療従事者)：米国添付文書のみを提供。
試験グループ B (医療従事者)：米国添付文書、手順動画を提供。
試験グループ C (患者／介護者)：米国添付文書、EU 添付文書の廃棄・取扱い情報、手順動画を提供。

① 課題 1 及び 2 製品の受領及び適切な措置の決定：
使用者は、模擬バイジュベックゲル（製剤）を模擬 HPMC ゲルに混合し、治療を行う場所で投与用シリンジを調製した。模擬バイジュベックゲルの調製及び投与は、投与当日に行うことを想定した。投与用シリンジに注入された混合製剤（模擬バイジュベックゲル）は即時投与用であり、室温（20℃～25℃）で保管する場合、患者に投与しない時には混合 8 時間後にバイオハザード廃棄物として廃棄した。すぐに使用できない場合、投与用シリンジは冷蔵庫（2℃～8℃）で 48 時間まで保存可能とした。一旦受け取ったシェルフカートンは、有効期限が切れるまで-15℃～-25℃で保管できることとした。冷凍庫がない場合は、カートンごと冷蔵（2℃～8℃）で 1 ヶ月まで保存できることとした。受領と保管に関するアンケートを実施し、使用者に確認及び記入をさせた。

② 課題 3 及び 4 必要な物品を備えた作業環境の準備及び流出物のために使用する物品の特定：
米国添付文書を確認した後、課題の実施に先立ち、使用者に調製及び投与のための手順動画を視聴させた。この課題で、使用者は混合に必要な物品を適切に準備できるよう、クリスタルバイオテック社資料の網羅性を検証した。保管棚に設置した物品の中にはクリスタルバイオテック社の資料では言及されていないものも含まれていた。使用者は、3 歳以上の患者に投与するために必要な適切な物品を入手し、除染に使用される可能性のある物品が記載された米国添付文書を参照し、物品を選択することが求められた。

③ 課題 5 調製前の製品の解凍：
-15℃～-25℃に保たれた模擬保存用カートンが使用者に配布された。カートンを開いて模擬バイジュベックゲル（製剤）と模擬 HPMC ゲルのバイアルを取り出し、室温 20℃～25℃に放置した。使用者は、タイマーをセットするか、米国添付文書に記載されている図を見て製品が解凍したかどうかを判断した。グループ B 及び C は、米国添付文書に加えて手順動画も使用し、模擬バイジュベックゲルが調製可能な状態にあるかどうかを判断した。

④ 課題 6 及び 7 適切な物品で適量を抜き取り模擬 HPMC ゲルバイアルに注入：
模擬バイジュベックゲル（製剤）が完全に解凍し、必要な全ての物品が揃ったら、使用者は米国添付文書並びに手順動画（グループ B 及び C）の指示に従い、3 歳以上の患者の模擬投与の準備を開始した。使用者は、準備用シリンジを使用し、模擬バイジュベックゲル（製剤）をバイアルから吸引した。使用者は、模擬バイジュベックゲル（製剤）を模擬 HPMC ゲルに注入し、バイアル内の空気を 1mL 抜き、針を外して空の投与用シリンジをバイオハザード廃棄物として廃棄する前に、バイアル内の空気を抜く方法を実演した。

試験方法	⑤ 課題 8 及び 9 患者の投与量の調製及び回収： 模擬バイジュベックゲル（製剤）を模擬 HPMC ゲルバイアルに注入した後、70%イソプロピルアルコールワイプで模擬 HPMC ゲルバイアルの栓を覆い、約 10 秒間激しく振盪した。使用者はクリスタルバイオテック社から提供された資料に従い、模擬バイジュベックゲルが均質に混合されていることを確認した。模擬バイジュベックゲルの混合が完了した後、使用者は18Gの注射針を最初の 1mL 投与用シリンジに無菌的に取り付け、1 本目の 0.4mL を吸引し、エアポケット除去後キャップをした。このプロセスをさらに 3 回繰り返し、3 歳以上に適切な量を得た（各 0.4mL 入りの投与シリンジ 4 本）。使用者は、模擬バイジュベックゲル（製剤）及びゲルに接触した物品をバイオハザード廃棄物として廃棄した。使用者は、患者が生後 6 ヶ月から 3 歳未満であった場合、それぞれ 0.4mL の模擬バイジュベックゲルが充填された投与シリンジ 2 本のみを準備し、模擬 HPMC ゲルバイアル内の残量をバイオハザード廃棄物として廃棄することを試験担当者に説明した。 ⑥ 課題 10～15 創傷への投与： 使用者は、患者の清潔な創傷に約 1cm×1cm の格子状に小さな液滴で模擬バイジュベックゲルを投与した。投与後、患者の創傷よりやや大きめにカットした非固着性疎水性創傷被覆材で模擬バイジュベックゲルを覆った。その後、患者の標準ケア用創傷被覆材を非固着性疎水性創傷被覆材の上に貼った。患者は約 24 時間この状態を保ち、模擬バイジュベックゲルと接触した創傷被覆材を密封可能な袋に入れ、除染剤で除染して家庭ゴミとして廃棄するよう指示された。米国外については、追加要件に従うこととした（試験グループ C のみ）：最初の創傷被覆材交換時に、70%イソプロピルアルコール、6%過酸化水素、0.4%塩化アンモニウム等の除染剤で創傷被覆材を除染し、除染済みの創傷被覆材はバイオハザード廃棄物として専用容器に廃棄した。
評価項目・基準	課題 1 及び 2 使用者がアンケートに答えることによって、どの保管条件と保管期間が適切かを判断可能か確認する。 課題 3 及び 4 使用者が、必要な物品を全て入手して作業環境を設定できること、及び流出時にどの物品を使用できるかの知識を確認する。 課題 5 使用者により製品が適切に解凍され、調製する準備ができているかどうかを判断可能か確認する。 課題 6 使用者が、模擬バイジュベックゲル（製剤）1mL を適切に吸引できることを確認する。 課題 7 使用者が、模擬バイジュベックゲル（製剤）1mL を解凍した模擬 HPMC ゲルバイアルに注入し、バイアルから針を抜く前に 1mL の空気を抜くことができることを確認する。 課題 8 使用者が適切な混合を実演できることを確認する。 課題 9 使用者が、3 歳以上の患者に対して適切な投与量を調製でき、患者が 3 歳未満の場合は何が異なるかを口頭で説明できることを確認する。 課題 10 使用者が、創傷が開いているか閉じているかを判断でき、創傷が閉じている場合に適切な処置を判断可能かどうかを確認する。 課題 11 使用者が、創傷が模擬バイジュベックゲル投与に適切かどうかを判断可能か確認する。

評価項目・基準	課題 12 使用者が模擬バイジュベックゲルを適切に投与し、創傷被覆ができるかを確認する。 課題 13 使用者が流出液を清掃するための適切な行動を口頭で説明できるかどうかを確認する。 課題 14 使用者が追加材料の適切な廃棄を実演できるかどうかを確認する。 課題 15 使用者が、模擬バイジュベックゲルと接触した投与後の剥がした創傷被覆材及びその後の創傷被覆材をどのように廃棄するかを患者に教育できることを確認する。
解析計画	該当なし
結果	・調製に関しては 3 グループ全てが 100%の得点であった。全ての使用者は、調製に必要な物品を入手し、流出液の除染に有効な除染剤を選択し、適切な除染及び廃棄を口頭で説明することができ、意図された使用環境においてリスクが増加しないことが示された。模擬製品が使用者及び環境に拡散することにはなかった。 ・グループ A（医療従事者：米国添付文書のみ）：得点は 87%。不合格の原因は保管・廃棄に関する課題について米国添付文書に概説された指示よりも、臨床知識（経験）に大きく依存した知識バイアスであったと考えられる。 ・グループ B（医療従事者：米国添付文書＋手順動画）：得点は 95%。不合格の原因はグループ A と同様のものに加えて、創傷評価課題で試験画像の画質が悪かったために誤解を生じた可能性があった。グループ A よりも要求された課題の理解度、遵守率が高く、手順動画が有効な追加の教育的サポートであることが検証された。 ・グループ C（患者／介護者：米国添付文書＋EU 添付文書の廃棄・取扱い情報＋手順動画）：得点は 95%。不合格の原因は認識ミス。医学的知識も経験もないにもかかわらず、グループ B と同等の成績であったことから、患者／介護者が安全かつ効果的にバイジュベックゲルを調製、投与できることが検証された。 ・課題 12 の液滴数が合格基準に達した割合は、投与前に練習しなかった 28 例では 54%、練習した 9 例では 6 例、練習シデモも見た 10 例では 100%であった。

注）承認外の用法及び用量を含む（「V. 3. 用法及び用量又は使用方法」の項参照）

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当なし

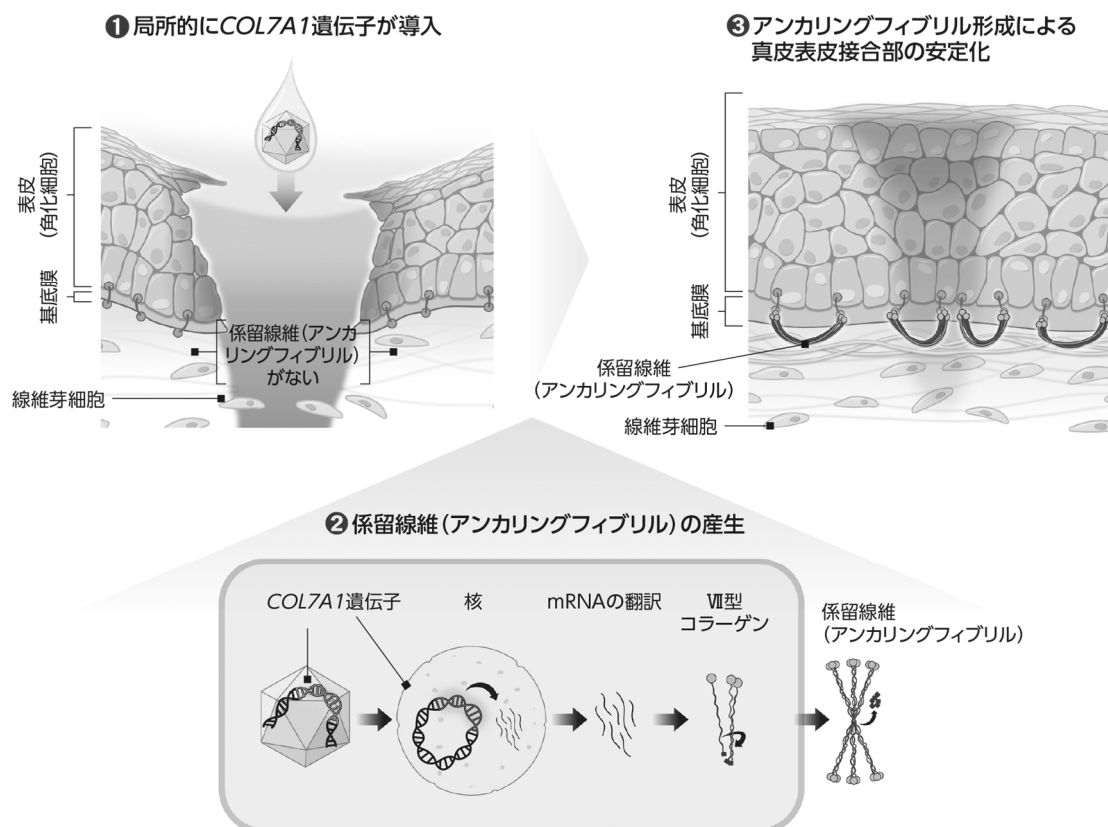
2. 薬理作用

(1) 原理・メカニズム^{3, 16)}

ベレマゲン ゲペルパペク〔販売名：バイジュベックゲル〕は、機能的な完全長ヒト *COL7A1* 遺伝子を創傷部位の角化細胞及び線維芽細胞に直接送達するよう設計された HSV-1 を基本骨格に持つウイルスベクター製品である。本品は、HSV-1 ゲノムから *ICP4* 遺伝子及び *ICP22* 遺伝子を欠失させることにより、複製能を欠き細胞毒性を減弱化している。

バイジュベックゲルは、栄養障害型表皮水疱症（DEB : dystrophic epidermolysis bullosa）患者の創傷部位に局所投与されると、角化細胞（ケラチノサイト）及び線維芽細胞（ファイibroブラス）内へ取り込まれ（下図①）、続いて導入遺伝子が核内へ移行する（下図②）。その結果、*COL7A1* 転写物を産生し、細胞が機能的な完全長 COL7 タンパクを持続的に産生できるようになり、産生された COL7 タンパクが表皮と真皮を結合する基底膜内の、基板と真皮を結合する係留線維（アンカリングフィブリル）を形成する（下図②③）。バイジュベックゲルは、ヒト COL7 を効率的に発現することで、DEB に対する作用を示すと考えられている。また、バイジュベックゲルに含有される遺伝子は、宿主細胞の DNA に組み込まれることなく、エピソードとして核内に存在するため、繰り返し投与することにより、係留線維（アンカリングフィブリル）を形成する。

◆バイジュベックゲルの作用機序



(2) 薬効を裏付ける試験成績

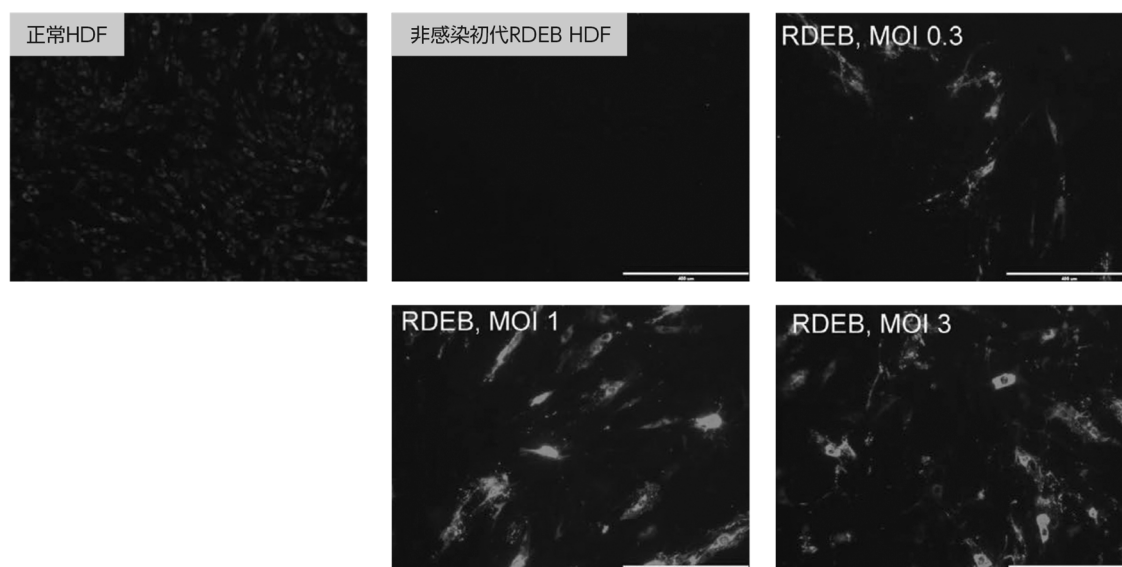
1) 健康人及び潜性（劣性）栄養障害型表皮水疱症（RDEB）患者由来ヒトケラチノサイト（HK）及びヒト皮膚線維芽細胞（HDF）を用いた2次元及び3次元の細胞アッセイ（*in vitro*）¹⁷⁾

健康人及び RDEB 患者由来のヒトケラチノサイト（HK：human keratinocyte）及びヒト皮膚線維芽細胞（HDF：human dermal fibroblast）を用いた2次元及び3次元の細胞アッセイによって、精製バイジュベックゲルの形質導入効率、エフェクター発現及び機能性を評価したところ、バイジュベックゲルが関連する皮膚細胞に形質導入され、毒性を示さずに正常皮膚細胞よりも高い COL7 発現をもたらすことが示された。

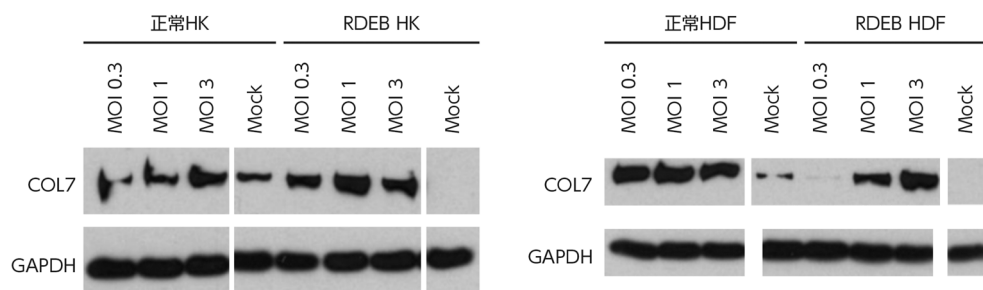
① ヒトケラチノサイト（HK）及びヒト皮膚線維芽細胞（HDF）に対する形質導入効率（*in vitro*）

健康人及び RDEB 患者由来の HK 及び HDF にバイジュベックゲルを 0.3、1、3 の感染多重度（MOI：multiplicity of infection）で形質導入し、形質導入後 48 時間の形質導入効率及び COL7 発現を免疫蛍光顕微鏡法（IFM：immunofluorescence microscopy）で評価したところ、非感染初代 RDEB 細胞及び正常細胞における COL7 発現と比較して、全ての試験用量（MOI 0.3、1、3）でバイジュベックゲルを形質導入した RDEB 細胞における COL7 の亢進が IFM 及びウエスタンブロットによって認められた。

バイジュベックゲル投与による正常及び RDEB HDF の免疫蛍光顕微鏡法像



正常及び RDEB HK 並びに正常及び RDEB HDF のバイジュベックゲル形質導入（ウエスタンブロット法）

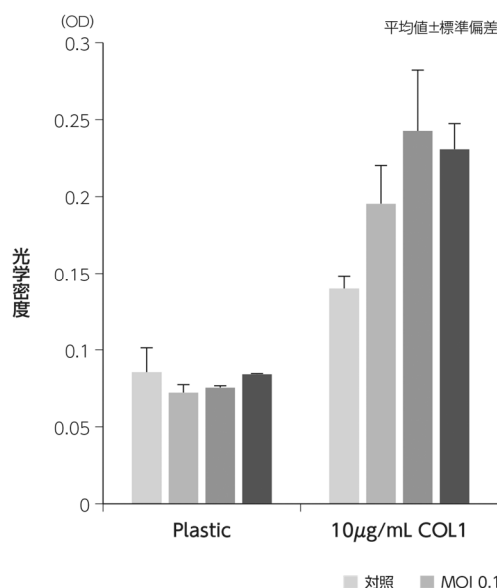


② I 型コラーゲン（COL1）及びフィブロネクチンに対する形質導入 RDEB HK の相互作用（*in vitro*）

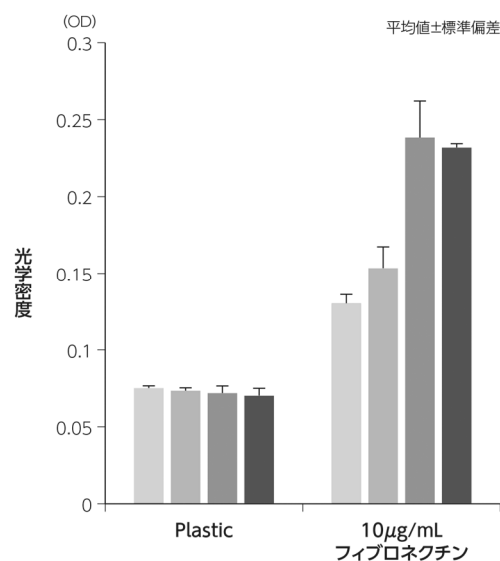
内因性 COL7 の天然相互作用パートナーである I 型コラーゲン（COL1：type I collagen）及びフィブロネクチンに対する形質導入 RDEB HK の相互作用を評価するプレートアッセイによって、バイジュベックゲルにコードされた COL7 の機能性を調査したところ、COL7 発現 RDEB HK は、COL1 及びフィブロネクチンに対してバイジュベックゲル用量依存的に結合した。

バイジュベックゲルを形質導入した RDEB HK の COL1 及びフィブロネクチンに対する結合

● COL1に対する結合



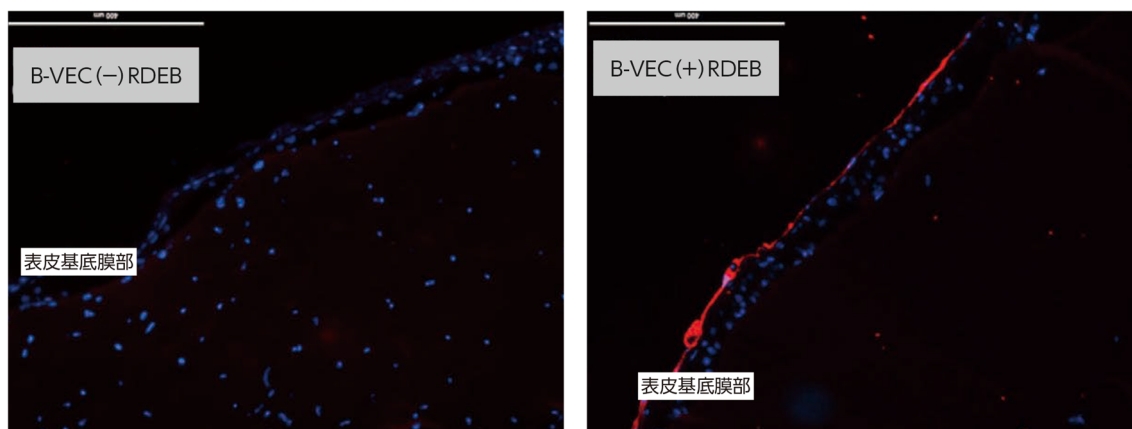
● フィブロネクチンに対する結合



③3次元器官型培養 (*in vitro*)

初代 RDEB 皮膚細胞を用いた 2 次元分析において、バイジュベックゲルによる COL7 発現及び発現タンパクの機能が確認されたことから、バイジュベックゲルを MOI3 で形質導入した RDEB HDF 及び HK [B-VEC (+) RDEB] からなる 3 次元器官型培養で評価したところ、バイジュベックゲルを形質導入していない対照区の RDEB [B-VEC (-) RDEB] と比較して、表皮基底膜部における COL7 の沈着開始が IFM で観察された。

バイジュベックゲル形質導入の有無別にみた表皮基底膜部への COL7 沈着



赤: COL7、青: DAPI*

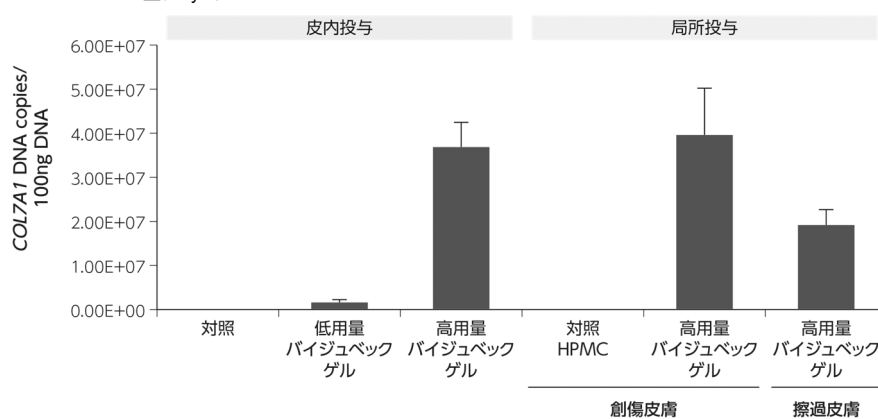
*DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole): 核 DNA の染色に使用される蛍光色素

2) 健康マウスを用いた単回皮内及び局所投与による COL7 タンパクの発現及び局在性 (マウス)¹⁸⁾

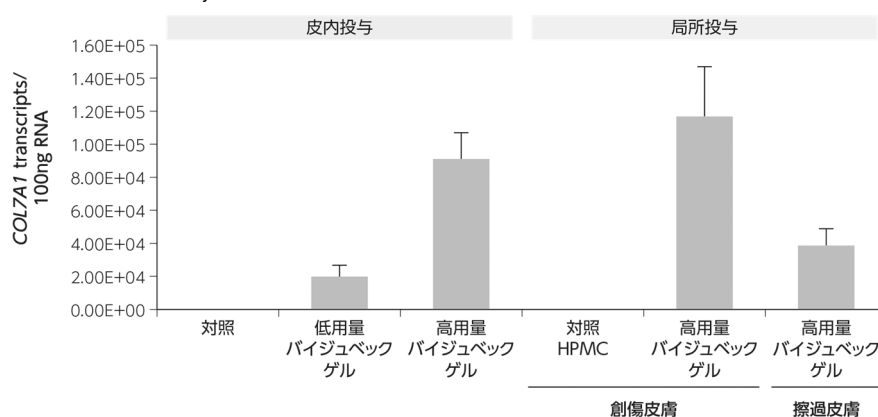
健康な免疫応答性 BALB/c マウスを用いて、皮膚を標的とする複数の投与経路 (皮内及び局所投与) でバイジュベックゲルの皮膚における COL7 タンパク発現の実現可能性及び局在性を安楽死後の qPCR/qRT-PCR 解析で評価したところ、ヒト *COL7A1* DNA 量及び転写物量が p.69 のとおり検出された。

バイジュベックゲル由来のヒト COL7A1 DNA 量及び転写物量 (Day 3 及び 6)

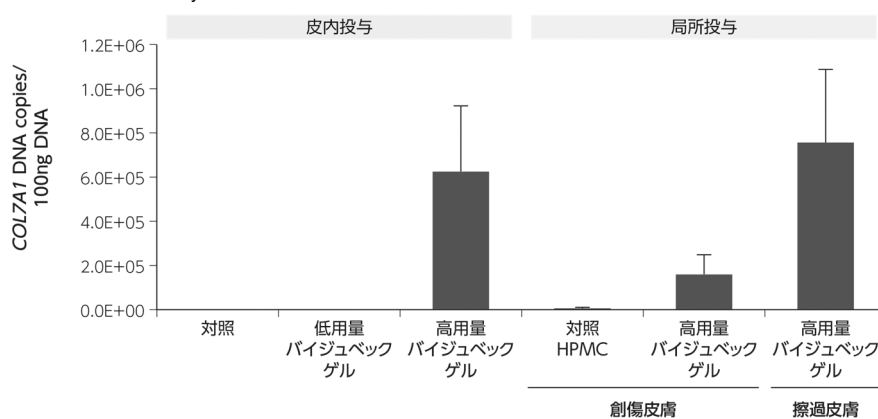
●ヒトCOL7A1 DNA量(Day 3)



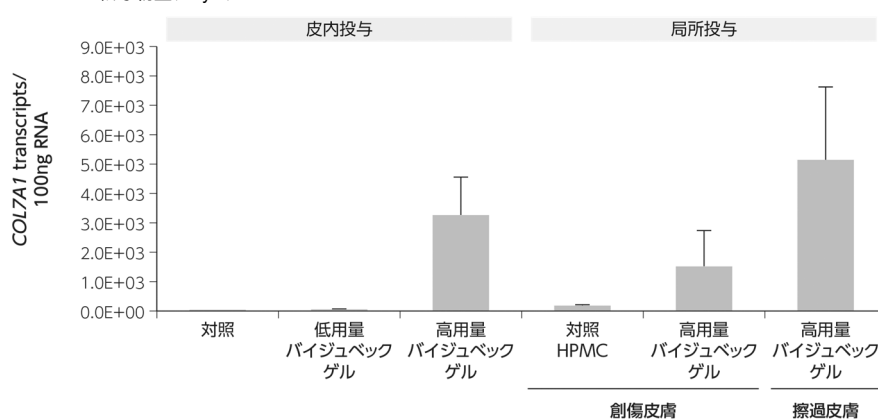
●ヒトCOL7A1転写物量(Day 3)



●ヒトCOL7A1 DNA量(Day 6)



●ヒトCOL7A1転写物量(Day 6)



平均値±標準誤差 (BALB/c マウス : n=30/群)

[皮内投与] 対照、低用量バイジュベックゲル : 4.8×10^6 PFU/部位、高用量バイジュベックゲル : 4.8×10^7 PFU/部位、それぞれ 100μL

[局所投与] 対照 : HPMC (hydroxypropyl methylcellulose) ゲル化剤、高用量バイジュベックゲル : ゲル化剤を添加、総量 120μL

3) 栄養障害型表皮水疱症 (DEB) 疾患モデル動物における評価 (マウス)¹⁸⁾

DEB 疾患モデル動物 (COL7 低発現マウス) を用いて、バイジュベックゲルを脇腹部に皮内投与して、バイジュベックゲルの皮膚にもたらす微細構造の変化を部分的に評価し、作用機序及び DEB の根本にある分子的欠陥の修復能力を明らかにするため、ヒト COL7A1 DNA 量及び転写物量並びに皮膚におけるヒト COL7 タンパク発現を評価した。

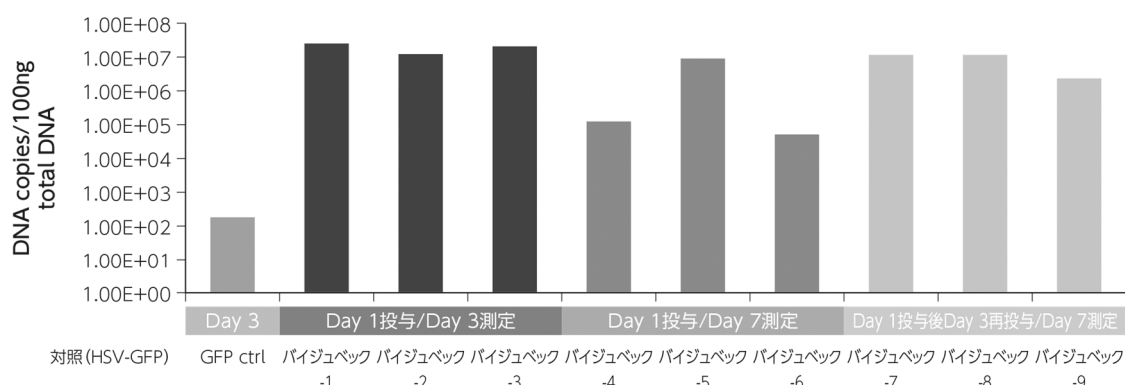
安楽死後にヒト COL7A1 DNA 量及び転写物量をそれぞれ qPCR 及び qRT-PCR で定量したところ、Day 3 において、ベクターゲノムのコピー数及び導入遺伝子の転写物が検出可能であることが示され、また、Day 7 までに絶対的なコピー数及び転写物量は減少したが、バイジュベックゲルの再投与によって増加することが確認された (下図)。

また、COL7 低発現マウスから採取した皮膚生検を IFM で観察したところ、バイジュベックゲル単回投与後 48 時間で表皮基底膜部及び毛包周囲におけるヒト COL7 発現が確認され、表皮基底膜部マーカーとしてインテグリン $\alpha 6$ サブユニット (GoH3) を用いたところ、バイジュベックゲル単回投与後又は再投与後の Day 7 の IFM 像においても同等の結果が観察された (p.71 の図)。

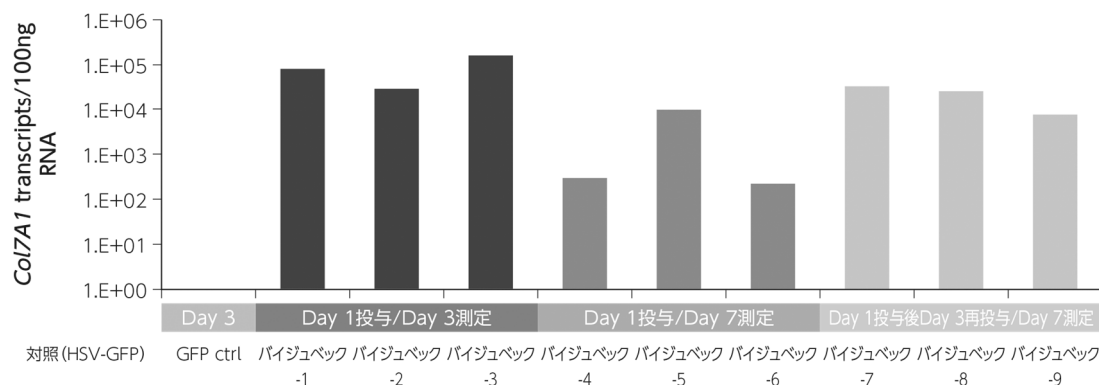
バイジュベックゲルを投与した COL7 低発現マウスの全層皮膚生検を IEM で観察したところ、係留線維 (アンカリングフィブリル) の形成が認められ、基底膜基板に沿って位置する NC1 領域の近位及び基底膜基板から離れて位置する NC2 領域の近位に係留線維 (アンカリングフィブリル) の *de novo* 形成が認められた (p.72 の図)。

COL7 低発現マウスにおけるバイジュベックゲル由来のヒト COL7A1 DNA 量及び転写物量

● ヒト COL7A1 DNA 量



● ヒト COL7A1 転写物量



(Col7a1^{flNeo/flNeo} C57BL/6 マウス : n=6/群)

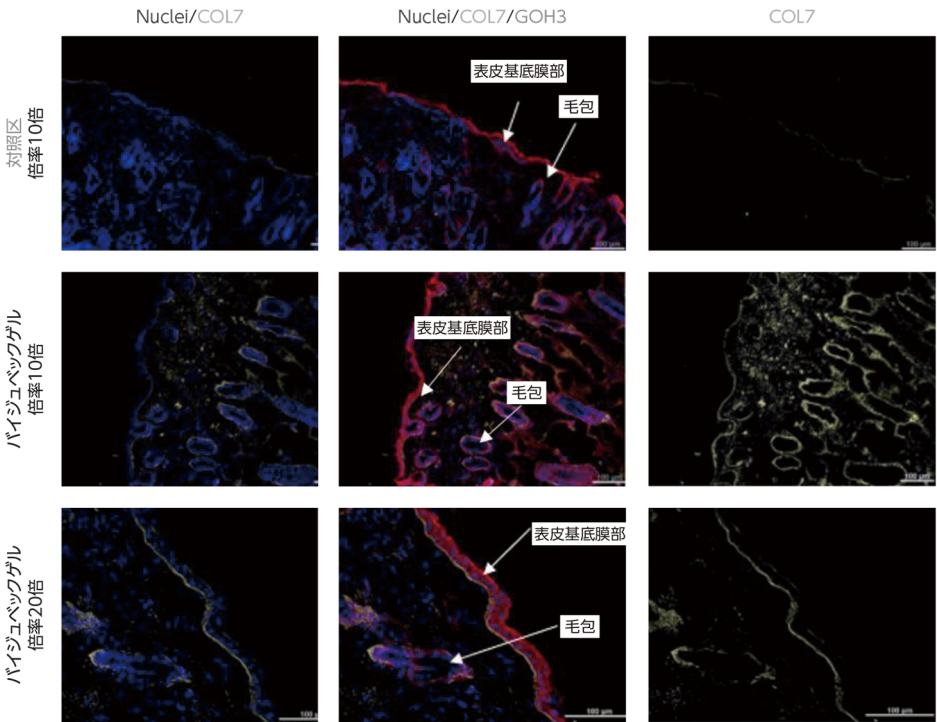
[皮内投与] バイジュベックゲル : 6.4×10^6 PFU/部位、 4.6×10^7 PFU/部位

対照 : 蛍光レポーターウイルス (HSV-GFP)、バイジュベックゲル-1~9 : バイジュベックゲル投与 (それぞれのタイムポイントで別々のマウスから採取)

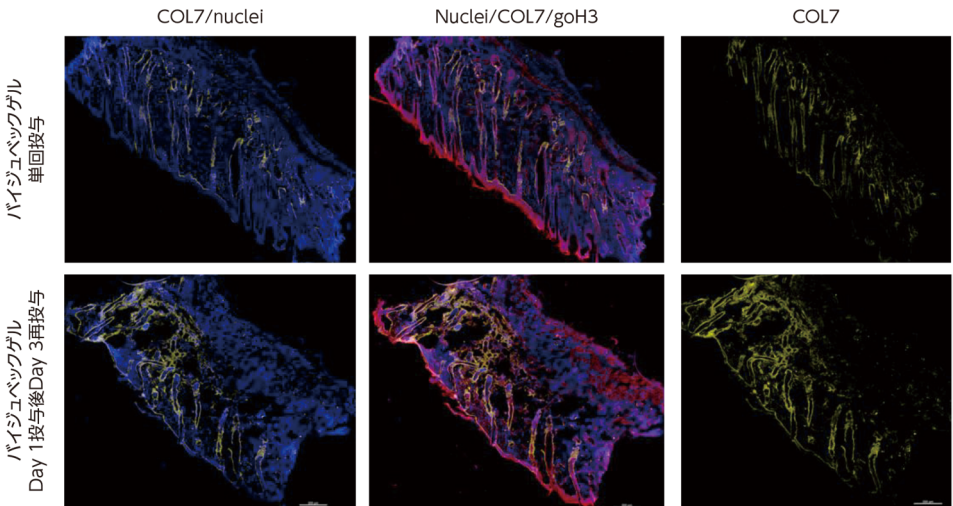
COL7 低発現マウス皮膚における代表的な免疫蛍光顕微鏡法像

バイジュベックゲル単回投与後(Day 3:48 時間)

青色染色 : Nuclei、黄色染色 : COL7、橙色染色 : GoH3

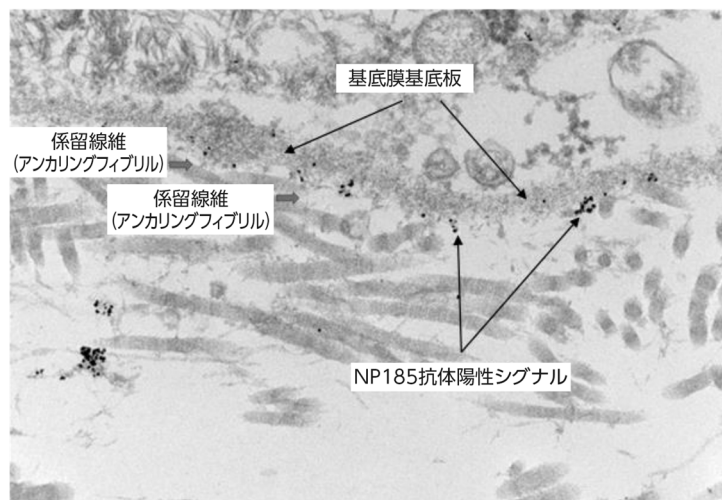


バイジュベックゲル単回又は Day 3 再投与後(Day 7)

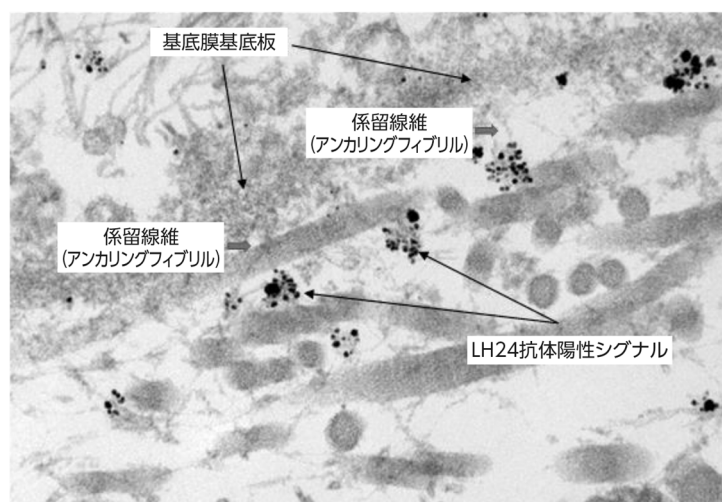


COL7 低発現マウスにおけるバイジュベックゲル投与後の免疫電子顕微鏡法像

● NC1領域染色像 (NP185抗体染色)



● NC2領域染色像 (LH24抗体染色)



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 体内動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

- (1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度
該当資料なし 「VII. 5. 分布」の項参照
- (3) 中毒域
該当資料なし
- (4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし
- (3) 消失速度定数
該当資料なし
- (4) クリアランス
該当資料なし
- (5) 分布容積
該当資料なし
- (6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

海外第Ⅲ相試験（B-VEC-03 [GEM-3] 試験）（外国人データ）⁹⁾

週 1 回の来院日に、小児、青年、成人の DEB 患者 31 例へバイジュベックゲル 0.2mL (4×10^8 PFU)、0.4mL (8×10^8 PFU) 又は 0.6mL (1.2×10^9 PFU) を局所投与したときの血液及び尿中のバイジュベックゲルのゲノム DNA 濃度を測定し、バイジュベックゲルの全身曝露を評価した。試験期間中に採取した全ての血液試料及び 1 試料を除く全ての尿試料中のバイジュベックゲルのゲノム DNA 濃度は定量下限値 (50 コピー/ μ g) 未満であり、バイジュベックゲルは全身曝露しないことが示唆された。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排出

海外第Ⅲ相試験（B-VEC-03 [GEM-3] 試験）（外国人データ）⁹⁾

DEB 患者 25 例の創傷部位にバイジュベックゲル $1.6 \times 10^9 \sim 3.2 \times 10^9$ PFU/週を 26 週間、週 1 回塗布したときの尿検体中のバイジュベックゲルのベクター DNA 濃度は、26 週間（1 例は 24 週）時点で、1 例で低濃度 (3.15×10^4 copies/mL) であったことを除き、検出限界値未満であった。投与 1 週間後の皮膚スワブ検体及び投与 24 時間後に採取した創傷被覆材スワブ検体中のバイジュベックゲルのベクター DNA を qPCR により定量した結果、皮膚スワブ 2,069 検体のうち 50 検体で $10^2 \sim 10^7$ copies/qPCR reaction、創傷被覆材スワブ 713 検体のうち 483 検体で $10^2 \sim 10^8$ copies/qPCR reaction であったが、それ以外の検体では検出限界値未満であった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

免疫原性

海外第Ⅲ相試験（B-VEC-03 [GEM-3] 試験）（外国人データ）⁹⁾

HSV-1 に対する抗体は、ベースライン時に血清検体を採取できた被験者 22 例中 14 例に認められ、米国の一般集団と一致した。ベースライン時に HSV-1 陰性であった 8 例の被験者のうち 6 例は、投与後に抗体が陽転化した。1 例を除く全ての被験者は、ベースライン時に抗 COL7 陰性であった。ベースライン時に COL7 抗体が陰性であった被験者 18 例中 13 例が、投与後に抗体が陽転化した。抗 HSV-1 抗体及び抗 COL7 抗体の発現は、薬理学的活性と一致していた。臨床的に関連する免疫反応は報告されなかった。バイジュベックゲルに対する投与効果は、ベースライン時の HSV-1 血清状態や COL7 血清転換にかかわらず同様であった。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

栄養障害型表皮水疱症に関する十分な知識・経験を持つ医師のもと、有害事象の管理等の適切な対応がなされる体制下で、本品の使用方法等に係る知識を十分に習得した者が本品を使用するよう必要な措置を講ずること。

2. 禁忌・禁止内容とその理由

2. 禁忌・禁止

2.1 再使用禁止

2.2 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

- 2.1 本品は再凍結できず、調製後 6 週間（ $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ で保存）以内に使用する必要があるため、また、残液の再使用を禁止するために設定した。
- 2.2 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は、本品投与により過敏症が発現する可能性があるため設定した。

3. 効能、効果又は性能に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能、効果又は性能に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 本品の調製から投与までの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供する調製及び投与手順マニュアルを参照すること。
- 8.3 本品の在宅投与は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又は患者家族が適切に使用可能と判断した場合にのみ適用すること。本品を処方する際には、使用方法等の教育を十分に実施した後、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、患者又は患者家族に対し、本品の投与により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、在宅投与後何らかの異常が認められた場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、トレーニングを受けた患者又は患者家族による投与の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

8.4 本品は動物由来の原材料を使用して製造されている。動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、本品の投与に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。

(解説)

- 8.1 本品は主成分であるヒトCOL7を発現する非増殖性遺伝子組換えHSV-1を含むウイルスベクター製品であり、本品の有効性及び安全性その他の適正な使用のために必要な事項について、本品を使用する患者又は代諾者に対して文書をもって説明し、同意を得た後に投与すべきであるため設定した。
- 8.4 本品は製造工程で動物由来の原材料を使用しており、感染症伝播のリスクを完全に排除することはできず、本品投与前に臨床上の必要性を十分に検討する必要があるため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 扁平上皮癌の患者

本品の悪性腫瘍への影響は明らかではないため、扁平上皮癌が確定診断された又は疑われる創傷への投与は避けること。

(解説)

- 9.1.1 扁平上皮癌の創傷への本品の投与による影響は明らかではなく、悪影響を及ぼす可能性を否定できないため設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。動物を用いた生殖発生毒性試験は実施していない。[15.2.1 参照]

(解説)

- 9.5 本品は局所皮膚適用製剤であることから、生殖細胞系への伝播リスクは極めて低いものの、本品を用いた動物での生殖発生毒性試験は実施していないことから設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)

- 9.6 授乳中の患者に対する使用経験がないことから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

6 ヶ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7 6 ヶ月歳未満の乳児を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用・不具合

11. 副作用・不具合

次の副作用・不具合があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上～10%未満
皮膚および皮下組織障害	紅斑、創部出血

(解説)

11.2 本品は副作用の発現件数が少ないため、本品を局所投与した全ての臨床試験の副作用を記載している。また、紅斑及び創部出血の各被験者はともに非重篤かつ軽度であり、無処置での回復性が認められている。

なお、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（KB103-001 試験）のデータについては、試験デザインが非盲検であること、使用した投与法が異なること、観察された治験製品の関連事象の大半が皮内投与の経路に関連したものであったことから記載していない。

有害事象の全体像（海外データ）¹⁹⁾

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（KB103-001試験）及び海外第Ⅲ相試験（B-VEC-03〔GEM-3〕試験）の安全性データを併合した安全性解析対象集団は、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験が12例、海外第Ⅲ相試験が31例の計43例であり、2例以上に発現した有害事象は下表のとおりであった。

有害事象名	安全性解析対象集団（n=43） n（%）
全有害事象	27（62.8）
そう痒症	4（9.3）
紅斑	3（7.0）
発疹	3（7.0）
悪寒	3（7.0）
扁平上皮癌	3（7.0）
適用部位そう痒感	2（4.7）
疲労	2（4.7）
発熱	2（4.7）
咳嗽	2（4.7）
鼻漏	2（4.7）
下痢	2（4.7）
悪心	2（4.7）
細菌検査陽性	2（4.7）

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（KB103-001試験）：MedDRA version 21.1

海外第Ⅲ相試験（B-VEC-03〔GEM-3〕試験）：MedDRA version 24.1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.1 調製時の注意

14.1.1 本品を取り扱う際（調製、投与又は廃棄物の処理等）には保護手袋を着用し、接触を避けること。

14.1.2 凍結された製剤バイアル1本及びHPMCゲルバイアル1本を室温で解凍し、速やかに混合すること。

14.1.3 解凍した製剤バイアル及びHPMCゲルバイアルは再凍結しないこと。

14.1.4 調製後、投与用シリンジに充填した本品は、 $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ で保存し、6週間以内に投与すること。

14.2 投与時の注意

14.2.1 投与用シリンジに充填された本品は室温で解凍してから使用すること。

14.2.2 本品を投与した後、非固着性の疎水性被覆材及び包帯で投与部位を24時間覆うこと。投与24時間後に疎水性被覆材及び包帯を取り外し、包帯で投与部位を覆うこと。

- 14.2.3 使用後の本品の残液、並びに使用済みのバイアル及び投与用シリンジ等は、感染性廃棄物として、各医療機関の手順又は製造販売業者が提供する投与手順マニュアルに従って密封等を行い、適切に廃棄すること。
- 14.2.4 誤って眼に入った場合には、直ちに水で洗い流すこと。

(解説)

- 14.1 本品の調製及び投与が適切に実施されるように注意喚起すべき事項を設定した。記載順序は、調製から投与までの一連の手順を考慮している。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 本品の主成分であるヒトⅦ型コラーゲン (COL7) を発現する非増殖性遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) については、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律 (カルタヘナ法)」に基づき承認された第一種使用規程が定められていることから、本品の使用にあたっては第一種使用規程を遵守する必要があることに留意すること。
- 15.1.2 本品の投与後に抗 HSV-1 抗体及び抗 COL7 抗体の産生が認められている。
- 15.1.3 本品投与後、患者の被覆材等に本ウイルスベクターが含まれる。本品投与後に被覆材等に触れた場合には、手指衛生を実施するよう、患者又は患者家族に指導すること。

(解説)

- 15.1.1 本品は、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律 (平成 15 年法律第 97 号) (カルタヘナ法)」に基づき承認された第一種使用規程が定められている。そのため、本品の使用にあたっては、承認された第一種使用規程を遵守する必要があることを注意喚起するために設定した。
- 15.1.2 臨床試験において、本品の免疫介在性有害事象は認められなかったが、安全性及び有効性と関連しない抗 HSV-1 抗体及び抗 COL7 抗体の産生が認められた。そのため、免疫介在性有害事象発現のリスクがあることを注意喚起するために設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床使用に基づく情報

- 15.2.1 本品は雌マウスにおいて生殖組織への分布が認められておらず、本品投与時の生殖発生毒性リスクは低い。[9.5 参照]

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験²⁰⁾

バイジュベックゲルの安全性薬理試験は単独では行わず、代わりに全ての効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び毒性試験で検討したところ、バイジュベックゲルの局所投与に関連する中枢神経系、心血管系又は呼吸器系への望ましくない薬力学的影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{21, 22)}

動物種、例数	投与方法	投与量	主な所見
BALB/cAnNCrl マウス 雌雄各 6 例	静脈内投与	3.45×10^7 PFU/日	有害反応なし NOAEL : 3.45×10^7 PFU/日
BALB/cAnNCrl マウス 雌 12 例	皮膚創傷部位に局所投与	3.48×10^7 PFU/日	有害反応なし NOAEL : 3.48×10^7 PFU/日

(2) 反復投与毒性試験²³⁾

動物種、例数	投与量及び投与方法	NOAEL	主な所見
BALB/cAnNCrl マウス 雌雄各 18 例/群	6.9×10^6 及び 3.45×10^7 PFU/日 週 1 回の間隔で 5 回 (Day 1、8、15、22 及び 29) 皮内投与	6.9×10^6 PFU/日	3.45×10^7 PFU/日 群で投与部位の痂皮形成。それに相関する臨床学的及び顕微鏡病理学的所見として、炎症反応を示す投与部位の好中球数増加、混合細胞性炎症、出血及び／又は表皮過形成

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

単回投与及び反復投与毒性試験で評価した。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 区分

再生医療等製品、
遺伝子組換え生物等の第一種使用規程承認取得製品
「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

2. 有効期間

有効期間
製剤：36 カ月
HPMC ゲル：36 カ月

3. 包装状態での貯法

製剤：凍結（-15℃以下）保存
HPMC ゲル：凍結（-15℃以下）保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：なし
その他の患者向け資材：
・バイジュベックゲルの投与手順書
・バイジュベックゲルによる治療を受けられる患者さんとそのご家族へ
「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

特になし

7. 国際誕生年月日

2023 年 5 月 19 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
バイジュベックゲル	2025 年 7 月 24 日	30700FZI00001000	2025 年 10 月 22 日	2025 年 10 月 22 日

9. 効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容
該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
該当しない

11. 再審査期間
10年：2025年7月24日～2035年7月23日

12. 投薬期間制限に関する情報
該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
バイジュベックゲル	4900700X1026	4900700X1026	1970135010101	629701301

14. 保険給付上の注意

ベレマゲン ゲペルパベク製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について

- (1) バイジュベックゲルについては、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。
- (2) 本製品の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。
 - ① 本品を用いた治療の責任者として、次に掲げる要件をすべて満たす医師が配置されている施設である旨（「施設要件ア～エ」と記載）
 - ア 日本皮膚科学会専門医の資格を有すること
 - イ 表皮水疱症の診療に必要な学識・技術を習得していること
 - ウ 製造販売業者による本品の適正使用に関する講習を受講していること
 - エ 「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」（以下、「カルタヘナ法」という。）を十分に理解し、施設内における第一種使用規定に従った取扱いが行えること
 - ② 患者又は患者家族が在宅で投与を行う場合は、投与者がカルタヘナ法遵守に関する説明及び本品の投与に関するトレーニングを受け、在宅でも適切な手技を実施可能であることを確認した年月日
- (3) 本製剤の継続投与に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。
 - ① 本製品による治療効果を確認した直近の年月日
 - ② 患者又は患者家族が在宅で投与を行う場合は、投与者が在宅での投与を適切に実施できていることを確認した直近の年月日

（令和7年10月21日付 保医発1021第12号）

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 公益財団法人 難病医学研究財団：難病情報センター | 病気の解説（一般利用者向け） | 表皮水疱症（指定難病 36） <<https://www.nanbyou.or.jp/entry/5338>>（2026/4/28 アクセス）
- 2) Uitto J, et al. Arch Dermatol Res. 1994; 287: 16-22 (PMID: 7726631)
- 3) Varki R, et al. J Med Genet. 2007; 44: 181-192 (PMID: 16971478)
- 4) Intong LR, et al. Clin Dermatol. 2012; 30: 70-77 (PMID: 22137229)
- 5) Ingen-Housz-Oro S, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004; 18: 649-653 (PMID: 15482288)
- 6) Bruckner AL, et al. Orphanet J Rare Dis. 2020; 15: 1 (PMID: 31900176)
- 7) Gurevich I, et al. Nat Med. 2022; 28: 780-788 (PMID: 35347281)
- 8) 社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（KB103-001 試験）（2025/7/24 承認、CTD2.7.2、2.7.6.2）
- 9) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（B-VEC-03 試験）（2025/7/24 承認、CTD2.7.6.3）
- 10) Guide S, et al. N Engl J Med. 2022; 387: 2211-2219 (PMID: 36516090)
- 11) 社内資料：海外第Ⅲ相非盲検継続投与試験（B-VEC-EX-02 試験）（2025/7/24 承認、CTD2.7.6.4）
- 12) 社内資料：国内第Ⅲ相非盲検継続投与試験（B-VEC-EX-02-JP 試験）（2025/7/24 承認、CTD2.5、2.7.6.5）
- 13) Natsuga K, et al. J Dermatol. 2025; 52: 1494-1502 (PMID: 40667654)
- 14) 社内資料：海外ヒューマン・ファクター検証試験（B-VEC-EX-02 試験 [PRO-HF-01]）（2025/7/24 承認、CTD2.7.6.6）
- 15) 社内資料：海外ヒューマン・ファクター検証試験（B-VEC-EX-02 試験 [PRO-HF-02]）（2025/7/24 承認、CTD2.7.6.7）
- 16) 社内資料：ベレマゲン ゲペルパベク（B-VEC）の局所投与における作用機序（2025/7/24 承認、CTD2.4）
- 17) 社内資料：効力を裏付ける *in vitro* 試験（KB103-IVT-001 試験）（2025/7/24 承認、CTD2.6.2.2.2）
- 18) 社内資料：効力を裏付ける *in vivo* 試験（KB103-IVV-001、-002 試験）（2025/7/24 承認、CTD2.6.2.2.3）
- 19) 社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（KB103-001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（B-VEC-03 試験）の併合安全性データ（2025/7/24 承認、CTD2.7.4.2）
- 20) 社内資料：安全性薬理試験（2025/7/24 承認、CTD2.6.2.4）
- 21) 社内資料：単回局所投与における毒性及び生体内分布（2025/7/24 承認、CTD2.6.6.2.2）
- 22) 社内資料：単回静脈内投与毒性試験（2025/7/24 承認、CTD2.6.6.2.1）
- 23) 社内資料：ID 投与における反復投与毒性及び生体内分布（2025/7/24 承認、CTD2.6.6.3.1）

2. その他の参考文献

該当なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2026年4月時点で、本品は米国（2023年5月19日承認）、欧州（2025年4月23日承認）で承認されている。本邦における効能、効果又は性能、用法及び用量又は使用方法是以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本品を使用すること。

効能、効果又は性能 栄養障害型表皮水疱症		
効能、効果又は性能に関連する注意 本品は栄養障害型表皮水疱症と確定診断された患者にのみ使用すること。		
用法及び用量又は使用方法 通常、週1回、本品の液滴を約1cm×1cmの格子状になるように皮膚創傷部に滴下塗布する。創傷面積1cm ² あたりの投与量は2×10 ⁷ PFU（10μL）を目安とする。 本品の1週あたりの最大用量及び最大液量は、下表に従い年齢に基づき算出する。		
年齢	1週あたりの最大用量 （プラーク形成単位：PFU）	1週あたりの最大液量（mL） ^{注）}
3歳未満	2×10 ⁹	1
3歳以上	4×10 ⁹	2
注）製剤と HPMC ゲルを混合した後の液量		
用法及び用量又は使用方法に関連する注意 創傷が閉鎖するまで投与すること。経過観察の結果、医師により他の創傷を優先すべきと判断された場合はこの限りではない。 創傷が閉鎖したら当該創傷への投与を終了し、次の新しい創傷の治療を開始すること。 閉鎖創傷が再度開いた場合は、原則として当該創傷の治療を優先すること。 投与を忘れた場合は可能な限り速やかに投与を行い、以後、週1回の投与で再開すること。		

販 売 名	VYJUVEK® (beremagene geperpavec-svdt) biological suspension mixed with excipient gel for topical application									
販 売 者	Krystal Biotech, Inc.									
効能・効果	VYJUVEK は、Ⅶ型コラーゲン α1 鎖（COL7A1）遺伝子に変異が認められた栄養障害型表皮水疱症（DEB）の成人及び小児患者の創傷治療を適応とする。									
用法・用量	創傷への局所投与のみ VYJUVEK ゲルの推奨用量は年齢に基づいている（表 2.1-1）。VYJUVEK ゲルは、週 1 回創傷に局所投与する。 表 2.1-1 年齢別の最大週投与量 <table><tr><th>年 齢</th><th>最大週用量 （プラーク形成単位：PFU）</th><th>最大週投与液量 （mL）*</th></tr><tr><td>3 歳未満</td><td>2×10⁹</td><td>1</td></tr><tr><td>3 歳以上</td><td>4×10⁹</td><td>2</td></tr></table> *：VYJUVEK 生物学的懸濁液と HPMC ゲルを混合した後の最大週投与液量 ・1 回の治療で全ての創傷に VYJUVEK ゲルを投与できない場合がある。 ・治療中の創傷が閉鎖してから、次の新しい創傷の治療を開始すること。 ・以前に治療した創傷が開いた場合は、その創傷の治療を優先すること [Administration（2.3 項）参照]。 ・投与し忘れた場合は、できるだけ早く VYJUVEK ゲルを投与し、その後、週 1 回の投与で再開すること。	年 齢	最大週用量 （プラーク形成単位：PFU）	最大週投与液量 （mL）*	3 歳未満	2×10 ⁹	1	3 歳以上	4×10 ⁹	2
年 齢	最大週用量 （プラーク形成単位：PFU）	最大週投与液量 （mL）*								
3 歳未満	2×10 ⁹	1								
3 歳以上	4×10 ⁹	2								

販 売 名	Vyjuvek 5×10 ⁹ plaque forming units/mL suspension and gel for gel															
販 売 者	Krystal Biotech Netherlands, B.V.															
効能・効果	Vyjuvek は、出生時からⅦ型コラーゲン α1 鎖（COL7A1）遺伝子に変異を有する栄養障害型表皮水疱症（DEB）患者の創傷治療を適応とする。															
用法・用量	Vyjuvek は、栄養障害型表皮水疱症の治療に経験豊富な医療従事者によって開始すべきである。 週 1 回、Vyjuvek の液滴を約 1cm×1cm の格子状になるように皮膚創部へ塗布する。各治療訪問時に全ての創傷を治療できない場合がある。 3 歳未満の小児に推奨される 1 週あたりの最大用量及び最大液量は 1mL（2×10⁹ PFU）である。 3 歳以上の小児、青少年及び成人に推奨される 1 週あたりの最大用量及び最大液量は 2mL（4×10⁹ PFU）である。 Vyjuvek は、創傷が閉鎖するまで投与すること。 創傷が閉鎖したら当該創傷への投与を終了し、次の新しい創傷の治療を開始すること。 閉鎖創傷が再度開いた場合は、当該創傷の治療を優先すること。 下表は、小児、青少年及び成人における創傷面積に応じた投与目安量を示している。 表：創傷面積に応じた用量及び液量 <table><tr><th>創傷面積（cm²）</th><th>用量（PFU）^a</th><th>液量（mL）</th></tr><tr><td>20 未満</td><td>4×10⁸ 未満</td><td>0.2 未満</td></tr><tr><td>20 以上 40 未満</td><td>4×10⁸ 以上 8×10⁸ 未満</td><td>0.2 以上 0.4 未満</td></tr><tr><td>40 以上 60 未満</td><td>8×10⁸ 以上 1.2×10⁹ 未満</td><td>0.4 以上 0.6 未満</td></tr><tr><td>60 以上 200 未満</td><td>1.2×10⁹ 以上 4×10⁹ 未満</td><td>0.6 以上 2 未満</td></tr></table> PFU＝プラーク形成単位 a：3 歳未満の小児の最大用量及び液量は 1mL（2×10⁹ PFU） 投与を忘れた場合は可能な限り速やかに投与を行い、以後、週 1 回の投与で再開すること。	創傷面積（cm ² ）	用量（PFU） ^a	液量（mL）	20 未満	4×10 ⁸ 未満	0.2 未満	20 以上 40 未満	4×10 ⁸ 以上 8×10 ⁸ 未満	0.2 以上 0.4 未満	40 以上 60 未満	8×10 ⁸ 以上 1.2×10 ⁹ 未満	0.4 以上 0.6 未満	60 以上 200 未満	1.2×10 ⁹ 以上 4×10 ⁹ 未満	0.6 以上 2 未満
創傷面積（cm ² ）	用量（PFU） ^a	液量（mL）														
20 未満	4×10 ⁸ 未満	0.2 未満														
20 以上 40 未満	4×10 ⁸ 以上 8×10 ⁸ 未満	0.2 以上 0.4 未満														
40 以上 60 未満	8×10 ⁸ 以上 1.2×10 ⁹ 未満	0.4 以上 0.6 未満														
60 以上 200 未満	1.2×10 ⁹ 以上 4×10 ⁹ 未満	0.6 以上 2 未満														

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における本品の電子添文「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。動物を用いた生殖発生毒性試験は実施していない。[15.2.1 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no data with VYJUVEK gel use in pregnant women to inform a drug-associated risk. Animal developmental and reproductive toxicity studies have not been conducted with VYJUVEK.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

If the patient becomes pregnant while being administered VYJUVEK gel, the patient should be apprised of the potential hazards to the fetus and neonate. Women of childbearing potential should be advised to use an effective method of contraception to prevent pregnancy during treatment with VYJUVEK gel.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information available on the presence of VYJUVEK in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Animal lactation studies have not been conducted with VYJUVEK.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VYJUVEK and any potential adverse effects on the breastfed child from VYJUVEK or from the underlying maternal condition.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

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

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における本品の電子添文「9.7 小児等」の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

9.7 小児等

6 ヶ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of VYJUVEK have been established in pediatric patients with dystrophic epidermolysis bullosa (DEB). The use in pediatric patients (0 to 16 years of age) was supported by evidence from adequate and well-controlled study which included 19 pediatric patients 1 year of age and older. [see *Adverse Reactions (6) and Clinical Studies (14)*].

Paediatric population

Of the 31 subjects in the Phase 3 study, 19 (61%) were paediatric subjects (17 years of age or less), including 3 (9.7%) aged 3 years or less. Of the 19 paediatric subjects, 8 were female (42%).

Given the identity of the product, and its route of administration and localized containment, frequency, type and severity of adverse reactions in children are expected to be the same as in adults.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

適正使用推進のために作成されている資料

医療従事者向け資料：

- ・バイジュベックゲル適正使用ガイド
- ・バイジュベックゲルの投与手順書
- ・バイジュベックゲルの調製手順書
- ・バイジュベックゲルはじめてガイド（動画）

（カルタヘナ法について～バイジュベックゲルによる治療をはじめる前に～／バイジュベックゲルの調製の流れ〔医療従事者向け〕／バイジュベックゲルの投与の流れ／バイジュベックゲルの在宅投与をはじめる前に）

- ・バイジュベックゲル投与練習用キット（創傷見本ボード／1cm×1cm 格子ボード）

患者向け資料：

- ・バイジュベックゲルによる治療を受けられる患者さんとそのご家族へ
- ・バイジュベックゲル連絡カード
- ・バイジュベックゲルの投与手順書
- ・バイジュベックゲルはじめてガイド（動画）

（カルタヘナ法について～バイジュベックゲルによる治療をはじめる前に～／バイジュベックゲルの投与の流れ／バイジュベックゲルの在宅投与をはじめる前に）

本品は、カルタヘナ法^(注)に基づき、下記の第一種使用規程の承認を受けた製品である。

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

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基づく第一種使用規程の承認内容（承認番号：25-36V-0005）

遺伝子組換え生物等の種類の名称	1 つの ICP22 遺伝子及び 2 つの ICP4 遺伝子領域を欠失し、2 つの ICP4 遺伝子領域にヒト VII 型コラーゲンをコードする配列が挿入された遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス 1 型 (B-VEC)
遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容	ヒトの遺伝子治療を目的とした投与、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為
遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法	この第一種使用規程において、次に掲げる用語の意義は、それぞれ次のとおり定める。 1) 「治療施設」とは、本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製及び患者への投与の両方を行う施設をいう。 2) 「調製施設」とは、本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製を行うが、本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の患者への投与を行わない施設をいう。 3) 「投与施設」とは、本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の患者への投与を行うが、本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製を行わない施設をいう。 4) 「保管施設」とは、未開封の本遺伝子組換え生物等の原液を保管するのみで、原液の開封を伴う作業を行わない施設をいう。 本遺伝子組換え生物等の原液の保管 (1) 本遺伝子組換え生物等の原液は、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、治療施設内又は調製施設内の適切に管理された冷凍庫において保管する。 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製及びシリンジへの充填並びに保管 (2) 本遺伝子組換え生物等の原液の添加剤ゲルでの希釈及び本遺伝子組換え生物等の希釈液の投与デバイスへの充填は、治療施設又は調製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) 治療施設内又は調製施設内における本遺伝子組換え生物等の希釈液の保管は、容器に入れ、漏出しない状態で遺伝子組換え生物等である旨を表示し、適切に保管する。 運搬 (4) 本遺伝子組換え生物等の治療施設及び調製施設内での運搬は、漏出させない措置を執って行う。 (5) 本遺伝子組換え生物等の希釈液の投与施設までの運搬は、容器に入れ、漏出させない措置を執って冷凍された状態で行う。本遺伝子組換え生物等の希釈液の投与施設内での運搬は、漏出させない措置を執って行う。 投与施設における本遺伝子組換え生物等の希釈液の保管 (6) 投与施設において、本遺伝子組換え生物等の希釈液は、投与室内の適切に管理された冷凍庫において遺伝子組換え生物等である旨を表示し、適切に保管する。 患者への投与 (7) 本遺伝子組換え生物等の投与は、治療施設又は投与施設の決められた投与室内で、本遺伝子組換え生物等の希釈液を患者の皮膚創部に塗布する。投与時は、投与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。

遺伝子組換え生物等の 第一種使用等の方法	投与後の患者からの排出等の管理 (8) 投与後、患者の創部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、医師の判断により必要とされる期間対策を講じる。 (9) 投与を受けた患者が本遺伝子組換え生物等の投与を受けた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投与後、排出等の管理が不要となるまでの期間、外部医療施設に対し第一種使用規程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、当該患者に適切な指導を行う。 (10) 本遺伝子組換え生物等の投与後、排出等の管理が不要となるまでの期間、患者からの本遺伝子組換え生物等を含む排泄物等の環境への放出を最小限に留めるよう当該患者に適切な指導を行う。 患者検体の取扱い (11) 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。 (12) 本遺伝子組換え生物等の投与後、排出等の管理が不要となるまでの期間、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。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が投与された患者の検体である旨を情報提供して行う。検体は検査機関の規定に従って取り扱う。 (13) 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 (14) 治療施設又は調製施設における本遺伝子組換え生物等の原液の廃棄は、各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。 (15) 治療施設又は調製施設における本遺伝子組換え生物等の希釈液並びに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。 (16) 治療施設又は調製施設において生じた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。 (17) 治療施設又は調製施設において生じた本遺伝子組換え生物等の希釈液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希釈液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。 (18) 投与施設において、本遺伝子組換え生物等の希釈液が付着した可能性のある機器、器材等は、二重袋等に厳重に封じ込めた状態で治療施設又は調製施設が回収し、(15)又は(17)の規定に従って廃棄する。 (19) 患者が自宅等で用いたドレッシング材等は、不活化処理を行い、二重袋等に厳重に封じ込めた状態で自宅等にて廃棄する。 (20) 保管施設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処理、焼却処理等により不活化処理を行い、廃棄する。
---------------------------------	---

承認日：令和 7 年 6 月 9 日（厚生労働省発医薬 0609 第 34 号環自野発第 2506091 号）

本品では日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）を参考に、独自に IF を作成した。作成にあたっては、IF 記載要領 2018（2019 年更新版）から以下の項目変更を行った。

章	本 IF	IF 記載要領 2018（2019 年更新版）
表紙	区分	規制区分
表紙	遺伝子組換え生物等の種類の名称	—
I. 3.	<u>遺伝子治療用ベクター製品としての特性</u>	製品の製剤学的特性
III.	<u>主成分</u> に関する項目	有効成分に関する項目
III. 2.	<u>主成分</u> の各種条件下における安定性	有効成分の各種条件下における安定性
III. 3.	<u>主成分</u> の確認試験法、定量法	有効成分の確認試験法、定量法
IV.	<u>製品</u> に関する項目	製剤に関する項目
IV. 1.	(2) <u>製品</u> の外観及び性状	(2) 製剤の外観及び性状
	(4) <u>製品</u> の物性	(4) 製剤の物性
IV. 2.	<u>製品</u> の組成	製剤の組成
	(1) <u>主成分</u> （活性成分）の含量及び <u>副成分</u>	(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤
IV. 6.	<u>製品</u> の各種条件下における安定性	製剤の各種条件下における安定性
IV. 7.	調製法及び <u>解凍</u> 後の安定性	調製法及び溶解後の安定性
V. 1.	効能、 <u>効果又は性能</u>	効能又は効果
V. 2.	効能、効果又は <u>性能</u> に関連する注意	効能又は効果に関連する注意
V. 3.	用法及び用量 <u>又は使用方法</u>	用法及び用量
	(1) 用法及び用量 <u>又は使用方法</u> の解説	(1) 用法及び用量の解説
	(2) 用法及び用量 <u>又は使用方法</u> の設定経緯・根拠	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠
V. 4.	用法及び用量 <u>又は使用方法</u> に関連する注意	用法及び用量に関連する注意
VI. 2.	(1) <u>原理・メカニズム</u>	(1) 作用部位・作用機序
VII.	<u>体内動態</u> に関する項目	薬物動態に関する項目
VII. 7.	<u>排出</u>	排泄
VIII. 2.	禁忌・ <u>禁止</u> 内容とその理由	禁忌内容とその理由
VIII. 3.	効能、効果又は <u>性能</u> に関連する注意とその理由	効能又は効果に関連する注意とその理由
VIII. 4.	用法及び用量 <u>又は使用方法</u> に関連する注意とその理由	用法及び用量に関連する注意とその理由
VIII. 8.	副作用・ <u>不具合</u>	副作用
X. 1.	区分	規制区分
X. 9.	効能、効果又は <u>性能</u> 追加、用法及び用量 <u>又は使用</u> <u>方法</u> 変更追加等の年月日及びその内容	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

