

# 適正使用ガイド

ウイルスベクター製品

バイジュベック<sup>®</sup>ゲル

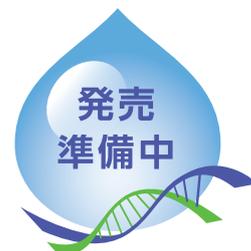
再生医療等製品

薬価基準未収載

Vyjuvek<sup>®</sup> Gel

ベレマゲン ゲペルパベク

最適使用推進ガイドライン対象品目



## 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

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

本品の使用上の注意等の詳細については、製品電子添文をご参照ください。

# 適正使用に関するお願い

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、栄養障害型表皮水疱症(DEB:dystrophic epidermolysis bullosa)患者の創傷治療に適応される再生医療等製品(遺伝子治療用製品)です。

DEBは、Ⅶ型コラーゲン $\alpha$ 1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<sup>1,2)</sup>、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)」に大別されます。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)、水疱治癒後の瘢痕化及び稗粒腫形成を特徴としています<sup>3,4)</sup>。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ます。

バイジュベックゲルは、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)の非増殖性ベクターを主成分としており、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ます。また、同ベクターは非組込み型であり、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ます<sup>5)</sup>。

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)で承認されています。

国内では、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)の成績に基づき、日本人のDEB患者を対象とした第III相非盲検継続投与試験(B-VEC-EX-02-JP試験)を実施し、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ました。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ました[指定番号:(R5再)第26号]。

本資材は、本品の適正使用推進のため、投与対象の確認、患者又はご家族への説明と同意、用法及び用量又は使用方法、発注から廃棄までの手順等について解説したものです。また、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第4条第5項(⇒p.24-25参照)の規定により、第一種使用規程の承認を受けた遺伝子組換え生物等を含む製品です(名称:B-VEC、承認日:令和7年6月9日、承認番号:25-36V-0005)。

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

弊社では本品の不具合及び有害事象を収集し、医薬品医療機器法に基づく規制当局への不具合等報告並びに本品の製造販売後安全管理を実施しております。また、本品では製造販売後調査が計画されており、本品が使用された全ての患者を対象として、5年間の観察を行う使用成績調査を実施する予定です。本品の不具合及び有害事象の発生時には、安全性情報の収集にご協力を賜りますようお願いいたします。

本品をご使用いただく際は、最新の製品電子添文と併せて本資材をご熟読の上、適正使用をお願いいたします。本品の適正使用に係る情報は、下記ウェブサイトでもご確認いただけます。

Krystal Biotech Japan株式会社 医療関係者向け情報サイト  
<https://krystalbio-med.jp/>



- 1) Uitto J, et al. Arch Dermatol Res. 1994; 287: 16-22
- 2) Varki R, et al. J Med Genet. 2007; 44: 181-192
- 3) Intong LR, et al. Clin Dermatol. 2012; 30: 70-77
- 4) Ingen-Housz-Oro S, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004; 18: 649-653
- 5) Gurevich I, et al. Nat Med. 2022; 28: 780-788(利益相反:本試験はKrystal Biotech社の支援により行われた。)

本資料で引用した臨床試験は以下のとおりです。

試験名	対象
海外第Ⅰ/Ⅱ相非盲検比較試験 (KB103-001試験)	潜性(劣性)栄養障害型表皮水疱症患者
海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 (B-VEC-03[GEM-3]試験)	栄養障害型表皮水疱症患者
海外第Ⅲ相非盲検継続投与試験 (B-VEC-EX-02試験)	栄養障害型表皮水疱症患者
国内第Ⅲ相非盲検継続投与試験 (B-VEC-EX-02-JP試験)	日本人の栄養障害型表皮水疱症患者

本品の承認されている「4. 効能、効果又は性能」及び「5. 効能、効果又は性能に関連する注意」は以下のとおりです。

**4. 効能、効果又は性能**

栄養障害型表皮水疱症

**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。

本品の投与にあたっては、有害事象への対応、十分な事前説明と同意（遺伝学的影響含む）、遺伝子組換え生物等の拡散防止（遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律に準拠）を考慮し、適切な対応を行うことが求められています（「バイジュベックゲル適正使用に関する医師要件」（⇒p.26参照）、「バイジュベックゲル適正使用に関する調製における同意事項」（⇒p.26参照）、「バイジュベックゲル適正使用に関する在宅投与要件・遵守事項」（⇒p.27参照））。

# 目次

## ●バイジュベックゲルの作用機序 ..... 5

## ●バイジュベックゲルによる治療の流れ

1. 本品の投与が適切な対象	6
1.1 投与対象となる患者	6
1.2 投与が適切ではない患者	7
2. 患者又はご家族への説明と同意	8
2.1 患者又はご家族への説明と同意	8
2.2 遺伝カウンセリングについて	8
3. 用法及び用量又は使用方法	9
4. 貯蔵方法及び有効期間	10
5. 本品の発注から廃棄までの手順	11
5.1 本品の使用における留意点	11
5.2 本品の発注	11
5.3 本品の受領から廃棄までのフロー(概要)	12
5.4 受領・保管(治療施設又は調製施設)	13
5.5 規格・含量	13
5.6 本品の調製(調製手順書より抜粋)	14
5.7 本品の運搬(調製手順書より一部抜粋)	18
5.8 本品の投与(投与手順書より抜粋)	19
5.9 本品の廃棄(投与手順書より抜粋)	22

## ●別添

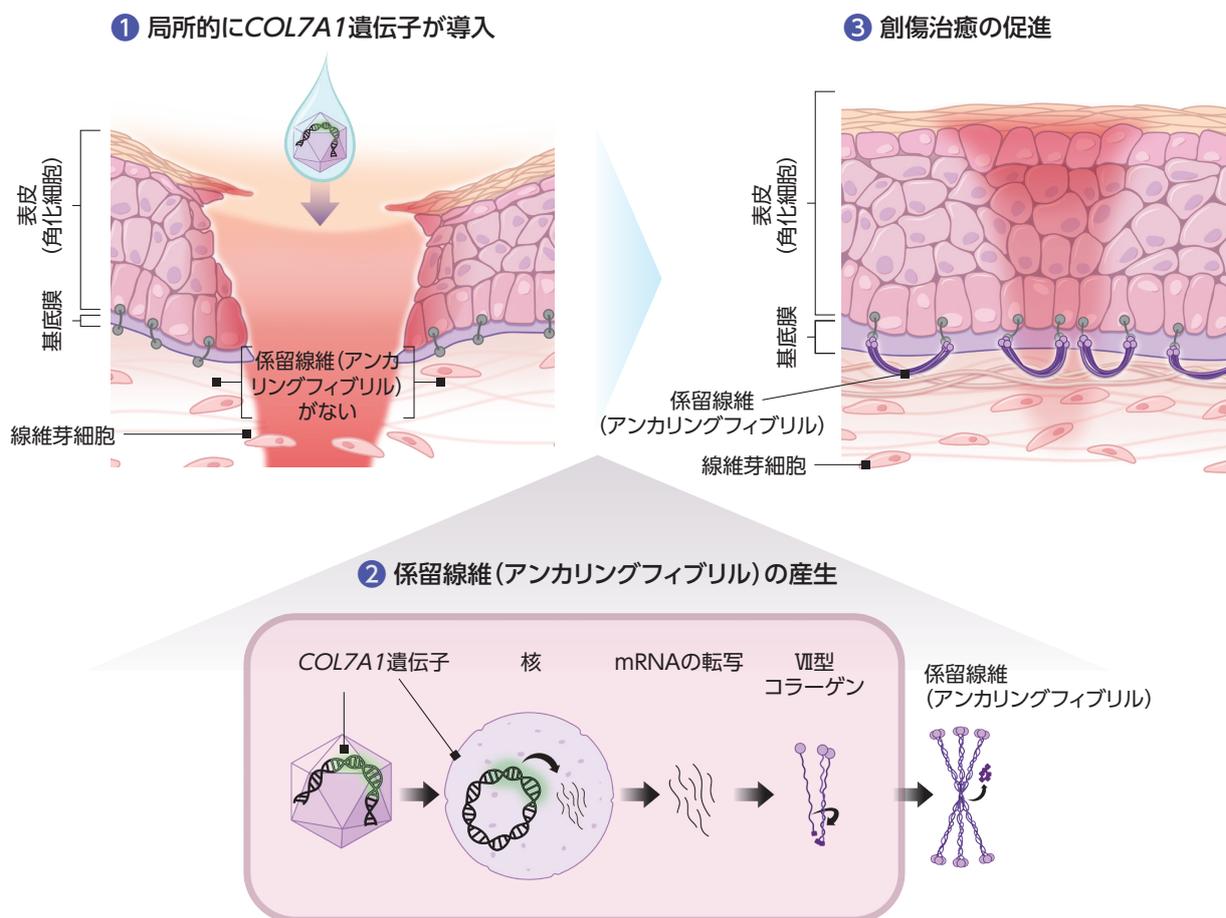
1. カルタヘナ法対応について	24
2. バイジュベックゲル適正使用に関する医師要件	26
3. バイジュベックゲル適正使用に関する調製における同意事項	26
4. バイジュベックゲル適正使用に関する在宅投与要件・遵守事項	27
5. 海外第Ⅰ/Ⅱ相非盲検比較試験(KB103-001試験：海外データ)	28
6. 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験(B-VEC-03[GEM-3]試験：海外データ)	34
7. 海外第Ⅲ相非盲検継続投与試験(B-VEC-EX-02試験：海外データ)	45
8. 国内第Ⅲ相非盲検継続投与試験(B-VEC-EX-02-JP試験)	52

# バイジュベックゲルの作用機序

ベレマゲン ゲベルパベク [販売名：バイジュベックゲル]は、機能的な完全長ヒトCOL7A1遺伝子を患者の皮膚に直接送達するよう設計されたHSV-1を基本骨格に持つ複製欠損型かつ非組込み型のウイルスベクター製品です。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ます。

バイジュベックゲルは、皮膚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ibroblast）に感染し（下図①）、核に到達して、導入遺伝子が核内に移行します（下図②）。その結果、COL7A1転写産物が産生され、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）を形成します（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、栄養障害型表皮水疱症（DEB：dystrophic epidermolysis bullosa）に対する作用を示すと考えられています。また、バイジュベックゲルに含有される遺伝子発現構成体は、標的細胞の染色体に組み込まれることなく、エピソー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）形成が正常化します。

## ◆バイジュベックゲルの作用機序<sup>1,2)</sup>



1) 社内資料：ベレマゲン ゲベルパベク (B-VEC) の局所投与における作用機序  
 2) Varki R, et al. J Med Genet. 2007; 44: 181-192 より作成

# 1. 本品の投与が適切な対象

## 1.1 投与対象となる患者

本品の「4. 効能、効果又は性能」及び「5. 効能、効果又は性能に関連する注意」は以下のとおりです。

### 4. 効能、効果又は性能

栄養障害型表皮水疱症

### 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

### ①「効能、効果又は性能」について

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、早ければ生下時より発症し、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、効能、効果又は性能を「栄養障害型表皮水疱症」と設定した。

### ②「効能、効果又は性能に関連する注意」について

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「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。」を注意喚起することとした。

## 1.2 投与が適切ではない患者

本品の「2. 禁忌・禁止」は以下のとおりです。

### 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

#### ①「再使用禁止」について

本品は再凍結できず、投与用シリンジに充填した調製済みのバイジュベックゲルは6週間（ $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ で保存）以内に使用する必要があり、また、残液の再使用を禁止するために設定した。

#### ②「本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」について

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。

### 本品の投与が適切な対象かどうかをご確認ください

本品の「2. 禁忌・禁止」「4. 効能、効果又は性能」及び「5. 効能、効果又は性能に関連する注意」をご確認の上、本品の適切な投与対象であることを確認してください。

- 栄養障害型表皮水疱症と確定診断された患者である
- 本品の成分に対し過敏症の既往歴がない

## 2. 患者又はご家族への説明と同意

### 2.1 患者又はご家族への説明と同意

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、その他の本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はご家族・代諾者へ文書をもって説明し、同意を得てから本品を投与してください。また、本品の治療後に異常を感じた場合は、速やかに医師に連絡するよう患者又はご家族・代諾者に指導してください。

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

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



### 2.2 遺伝カウンセリングについて

治療の開始にあたっては、遺伝カウンセリング等も活用しながら、インフォームド・コンセントをしっかりと実施したうえで開始し、本品投与後も継続して遺伝カウンセリングを通じ、患者さんご自身の適切な選択をサポートしてください。

#### 本品を投与する際は、患者又はご家族からの同意を取得してください

本品使用時に、下記のお伝えすべき事項について「バイジュベックゲルによる治療に係る同意説明文書」を用いて、患者又はご家族に説明し、本品使用の同意を取得してください。

	確認項目	内容
<input type="checkbox"/>	本品の効果について	本品は、栄養障害型表皮水疱症の治療製品です。
<input type="checkbox"/>	本品の使用方法について	<ul style="list-style-type: none"><li>・本品は、週1回、創傷に滴下して使用する製品です。</li><li>・治療対象の創傷が閉鎖した後に、次の創傷の治療を開始してください。</li><li>・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してください。</li><li>・1回の治療で全ての創傷に本品を使用できないことがあります。</li><li>・もし使用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回の投与で再開してください。</li></ul>
<input type="checkbox"/>	本品の使用前に必ず担当の医師、薬剤師又は看護師に伝えること	<ul style="list-style-type: none"><li>・本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は、本品を使用できません。</li><li>・以下の項目に該当する患者は、治療を行う前に、必ず担当の医師、薬剤師又は看護師に相談してください。 妊娠している女性又は妊娠している可能性がある女性 授乳中の女性</li></ul>
<input type="checkbox"/>	予想される副作用について	臨床試験で発現した本品の副作用は、紅斑と創部出血です。その他にも、異常を感じた場合には、担当の医師、薬剤師又は看護師にご相談ください。
<input type="checkbox"/>	本品使用に関する情報提供について	本品投与後の安全性と有効性や使用実態を評価するため、製造販売業者が本品使用により得られるデータを一定期間収集する旨を、患者又はご家族に説明した上で、同意をいただくようお願いします。

### 3. 用法及び用量又は使用方法

本品の「6. 用法及び用量又は使用方法」及び「7. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意」は以下のとおりです。

#### 6. 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<sup>2</sup>あたりの投与量は $2 \times 10^7$ PFU (10 $\mu$ 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) <sup>注)</sup>
3歳未満	$2 \times 10^9$	1
3歳以上	$4 \times 10^9$	2

注) 製剤とHPMCゲルを混合した後の液量

#### 解説

- ・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。
- ・海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 (B-VEC-03試験) の患者には、通常、1週間当たりの最大用量、すなわち生後6か月以上3歳未満には $1.6 \times 10^9$ PFU/週、3歳以上6歳未満には $2.4 \times 10^9$ PFU/週、6歳以上には $3.2 \times 10^9$ PFU/週を投与した。海外第Ⅲ相非盲検継続投与試験 (B-VEC-EX-02試験) の患者には、3歳以上には $10^9$ PFU/週、3歳未満にはその半量、国内第Ⅲ相非盲検継続投与試験 (B-VEC-EX-02-JP試験) の患者には、生後2か月以上3歳未満には $2.0 \times 10^9$ PFU/週、3歳以上には $4.0 \times 10^9$ PFU/週を投与した。従って、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と、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、上記の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 $\mu$ Lと想定され、これが約1cm<sup>2</sup>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、20cm<sup>2</sup>未満の創傷は0.2mL未満、20cm<sup>2</sup>以上40cm<sup>2</sup>未満の創傷は0.2～0.4mL、40cm<sup>2</sup>以上60cm<sup>2</sup>未満の創傷は0.4mL～0.6mL、60cm<sup>2</sup>以上200cm<sup>2</sup>未満の創傷は0.6mL～2.0mLである。

#### 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。

## 4. 貯蔵方法及び有効期間

本品の「19.1 貯蔵方法」及び「19.2 有効期間」は以下のとおりです。

なお、投与用シリンジに充填した調製済みのバイジュベックゲルについては、 $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ で保管し、6週間以内に投与してください。

### 19.1 貯蔵方法

	条件
製剤	凍結 ( $-15^{\circ}\text{C}$ 以下)
HPMCゲル	凍結 ( $-15^{\circ}\text{C}$ 以下)

### 19.2 有効期間

	期間
製剤	36カ月
HPMCゲル	36カ月

## 5. 本品の発注から廃棄までの手順

### 5.1 本品の使用における留意点

本品の使用にあたっては、有害事象への対応、十分な事前説明と同意、遺伝子組換え生物等の拡散防止（遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律に準拠）を考慮し、適切な対応を行うことが求められます。

本品の調製は調製における同意事項（⇒p.26参照）の基準を満たす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のみ実施可能です。また、初回の投与は医師要件（⇒p.26参照）の基準を満たす医師が行い、2回目以降、在宅投与する場合は、在宅投与要件（⇒p.27参照）の基準を満たす患者・患者家族のみ投与可能です。

### 5.2 本品の発注

初回の発注は以下の手順で行われます。なお、発注から納品までには2週間程度要しますので、投与を計画する際には、Krystal Biotech Japan株式会社の担当者にご相談ください。

#### ①発注前：

Krystal Biotech Japan株式会社の実施する講習を受講していただきます。

#### ②発注準備：

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

- バイジュベックゲル適正使用に関する医師要件同意書（医師）
- 患者ID発行依頼書（医師） ※患者様一人につき、一通必要
- バイジュベックゲルの調製等に関する同意書（薬剤部／薬局）

#### ③発注書への記載：

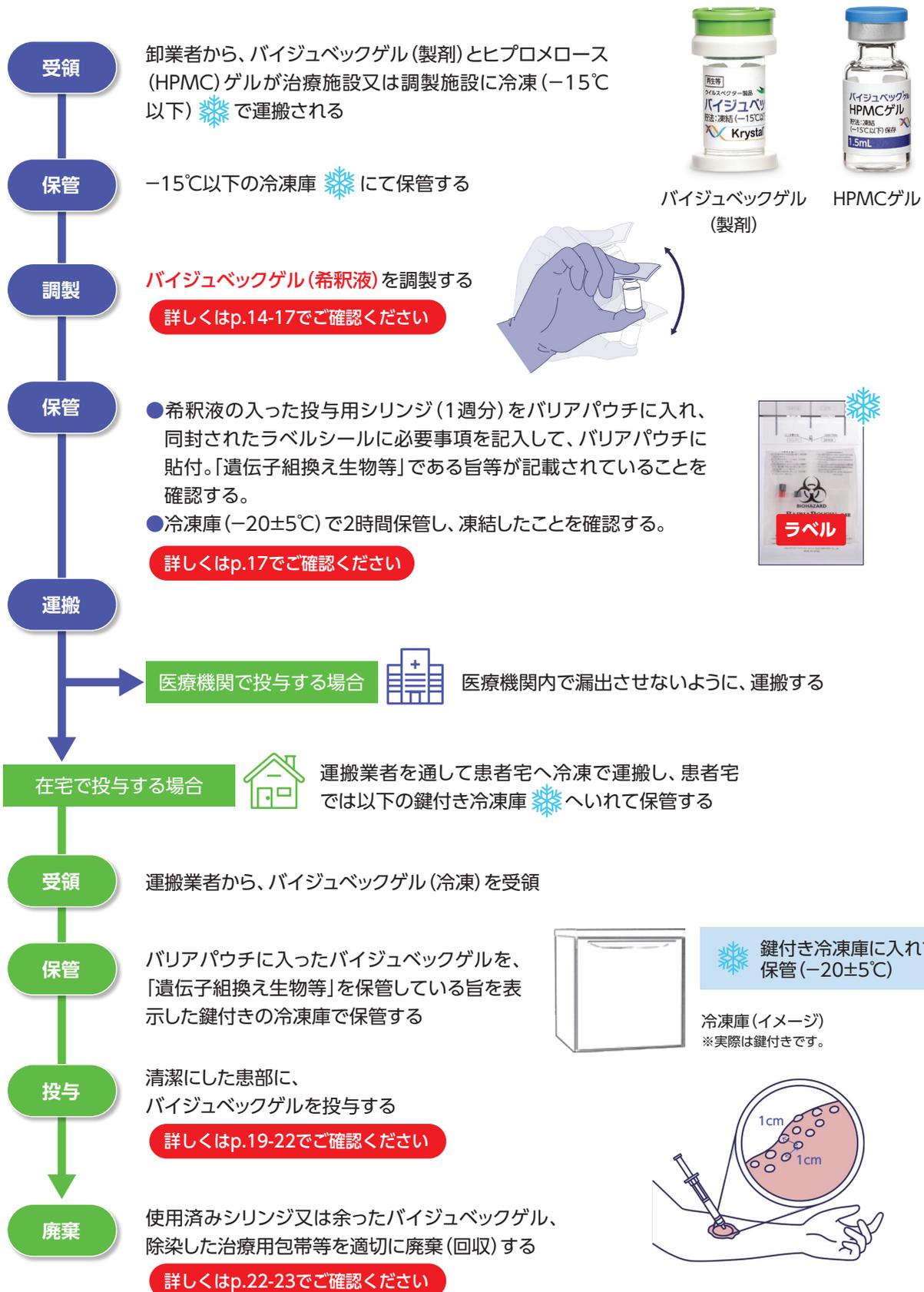
「バイジュベックゲル専用発注書」に必要事項を記入し、メール又はFAXにて送付してください。

#### ④納品：

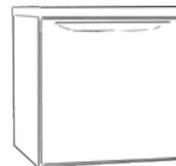
納入予定日をご連絡した後、納品いたします。

### 5.3 本品の受領から廃棄までのフロー（概要）

カルタヘナ法に則った、本品の受領から廃棄までの一連の流れ（概要）は以下のとおりです。

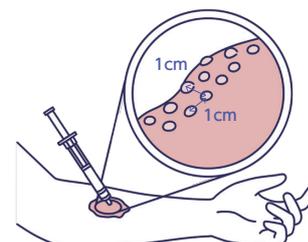


バイジュベックゲル（製剤） HPMCゲル



❄️ 鍵付き冷凍庫に入れて、保管（ $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ ）

冷凍庫（イメージ）  
※実際は鍵付きです。



## 5.4 受領・保管（治療施設又は調製施設）

本品を取り扱う方は、使い捨て手袋等の個人用防護具を装着し、作業してください。

製剤及びHPMCゲルは $-15^{\circ}\text{C}$ 以下、投与用シリンジに充填した調製済みのバイジュベックゲルは $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ にて保管してください。

上記の作業時に破損や異常を認めた場合には、卸業者の指示に従って対処してください。

### 本品を取り扱う際は、以下の点をご留意ください。

- 偶発的な曝露（例：目や粘膜への飛沫）を受けた場合は、少なくとも5分間清潔な水で洗い流してください。

#### 【カルタヘナ法\*より抜粋（第一種使用規程）】

- (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ことを表示し、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。
- (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、漏出ししない状態で遺伝子組換え生物等であることを表示し、適切に保管する。

\*本品はカルタヘナ法（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）に基づき承認された第一種使用規程（承認番号：25-36V-0005）が定められた製品です。

## 5.5 規格・含量

本品は主成分としてベレマゲン ゲペルパペク  $5 \times 10^9$  プラーク形成単位（PFU）等を含む製剤バイアル1本及びHPMCゲルバイアル1本で構成されます。

投与に先立って、製剤とHPMCゲルを混合して、投与用1mLシリンジに充填する必要があります。

### 本品の個装箱とバイアル



\*画像はイメージです。実際の製品とはデザインが一部異なります。

## 5.6 本品の調製 (調製手順書より抜粋)

この内容は動画でも確認できます。

バイジュベックゲル  
はじめてガイド  
「バイジュベックゲルの  
調製の流れ」



### はじめに

本書には以下(A)(B)の工程が含まれています。

- (A) バイジュベックゲル(製剤)とHPMCゲルの混合
- (B) 投与用1mLシリンジへの充填



(A)の工程には製品の解凍時間を  
含めて約35分かかります



### 調製する場所

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

[カルタヘナ法\*より抜粋(第一種使用規程)]

(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。

\* 本品はカルタヘナ法(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)に基づき承認された第一種使用規程(承認番号: 25-36V-0005)が定められた製品です。



CHECK

決められた作業担当者が調製し、調製中の作業室への関係者以外の立ち入りを制限すること。

### 用意するもの

★ あらかじめ送付されます。

1. バイジュベックゲル(製剤)※1	2. HPMCゲル※1	3. 準備用3mLシリンジ(1本)★	4. 針(2本)★
上記1・2を混合したもの: バイジュベックゲル(希釈液)			
5. 投与用1mLシリンジ(2~4本)★	6. キャップ(投与用1mLシリンジ用)★	7. バリアパウチ(2枚)※2★	8. アルコールワイプ★
9. 防護手袋★	10. 除染剤★	11. マスク	12. 吸収材(ペーパータオル等)

※1 製剤及びHPMCゲルは、凍結した状態(-15℃以下)で医療機関に納入されます。

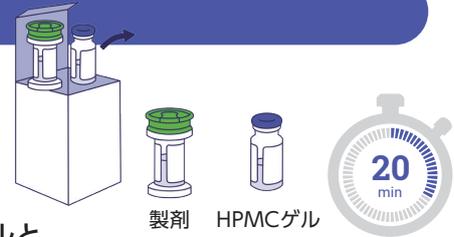
※2 バリアパウチ2枚のうち、1枚は調製済みの投与用シリンジ保管用、1枚は在宅投与する患者さんにお渡しいただきたい使用済みシリンジ回収用

## バイジュベックゲルの調製・廃棄

**!** 万が一、調製中に誤ってバイジュベックゲルの製剤や希釈液が目や粘膜に触れた場合は、付着部位をきれいな流水で、少なくとも5分間洗い流してください。

### (A) バイジュベックゲル(製剤)とHPMCゲルの混合

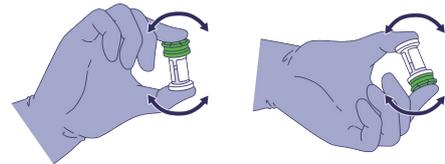
**1** 手を洗い、防護手袋・マスクを着用する。



**2** -15℃以下の冷凍庫からバイジュベックゲル(製剤)バイアルとHPMCゲルバイアルを取り出し、**室温にて約20分間解凍**する。

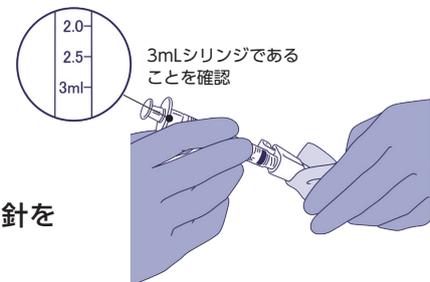
**CHECK** 製剤、HPMCゲルともに一度解凍したら、再凍結しないこと。

**3** ②の各バイアルが完全に解凍されていることを目視で確認したのち、**製剤バイアルのみ**、4～5回、上下を転倒させながら混合する。



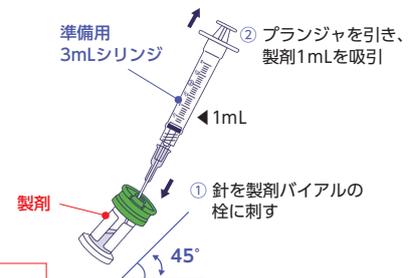
**CHECK** HPMCゲルは混合しなくてよい。

**4** 各バイアルのキャップを外し、バイアルの栓をアルコールワンプで消毒し、乾燥させる。



**5** **準備用3mLシリンジ**に針を取り付ける(キャップが付いた針をおさえたまま、シリンジを時計方向に回してはめる)。

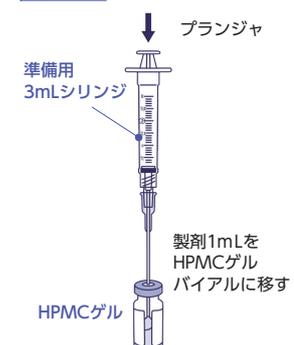
- 6**
- 針のキャップを外して、**製剤バイアル**の栓に刺す(①)。
  - バイアルを45°の角度に保ち、準備用3mLシリンジのプランジャを引いて**製剤1mLを吸引**する(②)。
  - 針を製剤バイアルから引き抜く。



**!** 空になった製剤バイアルは医療廃棄物管理規程に従って廃棄

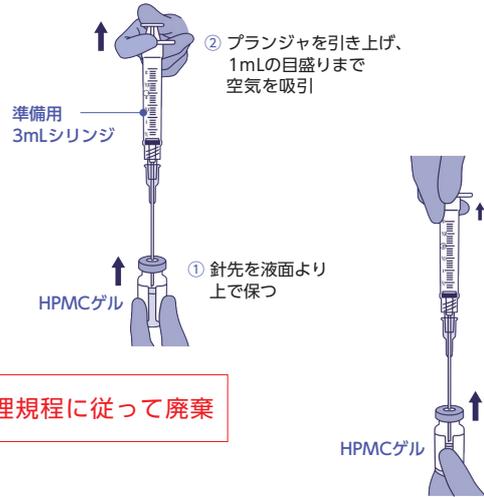
**7** ⑥の準備用3mLシリンジを**HPMCゲルバイアル**の栓に刺し、プランジャを押し込んで製剤1mLをHPMCゲルバイアルに移す。

**CHECK** 製剤をHPMCゲルバイアルに移した後に、針をすぐ抜かないこと。



8

製剤1mLを全て移した後、  
針先を液面の**上で保ったまま** (①)、  
準備用3mLシリンジのプランジャも引き上げ、  
1mLの目盛りまで**空気を吸引**する (②)。



9

シリンジの針をHPMCゲルバイアルから引き抜く。

**針の付いた準備用3mLシリンジは医療廃棄物管理規程に従って廃棄**

10

HPMCゲルバイアルの栓をアルコールワイプで覆い、人差し指でアルコールワイプを、  
親指でバイアルの底をしっかりとおさえ、バイアルを**約10秒間強く振り混ぜる**。

→ **バイジュベックゲル(希釈液)の完成**

**アルコールワイプは医療廃棄物管理規程に従って廃棄**

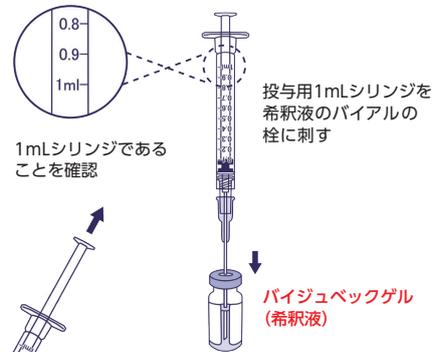


**(B) 投与用1mLシリンジへの充填**

11

投与用1mLシリンジに新しい針を取り付け\*、  
⑩のバイジュベックゲル(希釈液)のバイアルの栓に刺す。

※ 1本目の充填時のみ。2本目以降は針の取り付けは不要。



12

- バイアルを45°~90°傾け、針を液面の下まで入れる。
- プランジャを引く、**希釈液を0.5mL吸引**する。  
(このとき、シリンジ内に空気が入ることがあります)

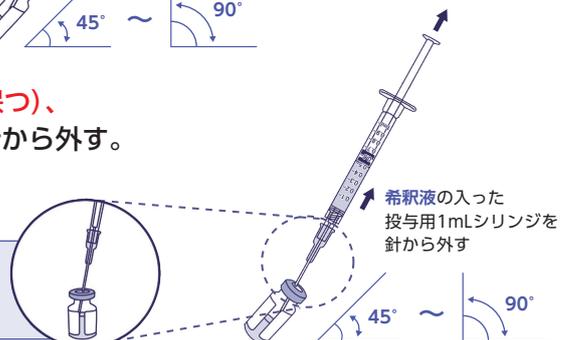


13

バイアルに針を刺したまま(液面より上で針先を保つ)、  
0.5mLの希釈液が入った投与用1mLシリンジを針から外す。

**CHECK**

針はバイアルに刺したままにする。(2本目以降の  
充填に使用)

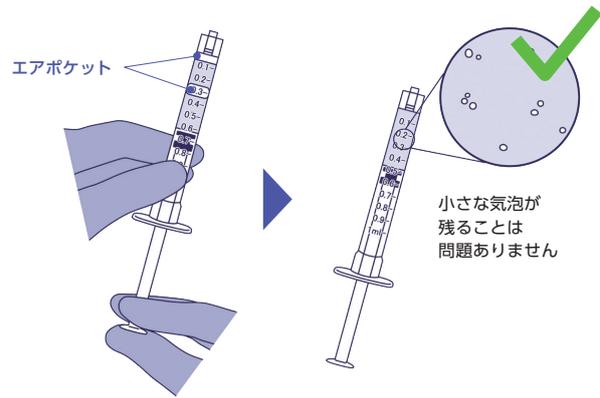


14

希釈液が入った投与用1mLシリンジのプランジャを上下させて、**エアポケットの空気を全て抜く。**

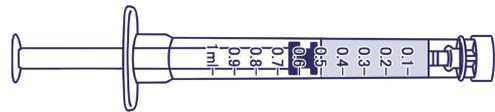
**CHECK**

シリンジを指で弾かずに、空気を抜く。



15

投与用1mLシリンジにキャップを取り付ける。



3歳未満：2本(1mL)／3歳以上：4本(2mL)

16

必要に応じて、上記①～⑮の手順を繰り返し、2～4本の投与用1mLシリンジ(1週分)を準備する。

**針の付いた希釈液のバイアルは医療廃棄物管理規程に従って廃棄**

保管方法

- 希釈液の入った投与用シリンジ(1週分)をバリアパウチに入れ、**同封されたラベルシールに必要事項(製造番号、調製日、調製者名、調製後の確認結果\*)**を記入して、バリアパウチに貼付する。  
※ キャップの締め具合(キャップが適切に締まっていることを確認する)、希釈液の充填量(シリンジ目盛りの0.5mLまで希釈液が充填されていることを目視にて確認する)、シリンジ内の希釈液の状態(大きなエアポケットがないことを目視にて確認する)
- 上記以外にバリアパウチに**内容物(調製済みバイジュベックゲル)及び内容量、「遺伝子組換え生物等」である旨、使用期限、保管条件(-20±5℃)**が記載されていることを確認する。
- **冷凍庫(-20±5℃)**  で**2時間保管**し、凍結したことを確認する。

**【カルタヘナ法より抜粋(第一種使用規程)】**

(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。

除染・廃棄方法

- 製剤又は希釈液が付着した可能性のある場所を除染剤で除染する。
- 調製に使用したバイアル、針、準備用シリンジ、また製剤が付着した可能性のあるアルコールワイプは、医療廃棄物管理規程に従って廃棄する。
- 使用期限を超えたバイジュベックゲル(製剤)については、治療施設内で不活化処理を行ったうえで、医療廃棄物管理規程に従って廃棄する。感染性廃棄物処理業者に委託する場合には、第一種使用規程に従う。
- 調製において安全キャビネットを用いる場合、調製後は除染剤で作業面を拭き、UV照射を15分実施する等、適切な処理を実施する。
- 再利用する機器及び器材にあつては、不活化処理を行い、十分に洗浄する。

**【カルタヘナ法より抜粋(第一種使用規程)】**

- (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つては、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。

## 5.7 本品の運搬 (調製手順書より一部抜粋)

調製済みのバイジュベックゲル (投与用シリンジ) は、医療機関で投与する場合と在宅で投与する場合で運搬方法が異なります。

### 運搬

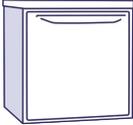


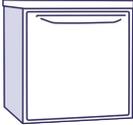
#### 医療機関で投与

医療機関内で漏出させないように、運搬する。



#### 在宅で投与

- 運搬業者を通して患者さん宅へ冷凍で運搬する。このとき、患者さんの使用済みシリンジ回収用のバリアパウチに「使用済みシリンジ・シリンジキャップ回収用」の表示をし、回収予定のシリンジ数・シリンジキャップ数を記載の上、投与用1mLシリンジと合わせて運搬業者に渡す。
- 患者さん宅では鍵付き冷凍庫 (右図)  へ入れて保管する。



冷凍庫 (イメージ)  
※実際は鍵付きです。

### CHECK

- \* 使用済みのシリンジ (余ったゲル含む) やキャップは運搬業者が回収し、調剤した施設に返却される。(シリンジ及びキャップは残薬の有無、使用/未使用にかかわらず、全数回収が必要)
- \* 調剤した施設では、残液の確認を行い、必要に応じて処方医へ情報共有を行う。

#### [カルタヘナ法 (第一種使用規程) に則った具体的な運用]

- 調剤施設から患者の自宅等への運搬は、運搬業者が漏出させない措置を執って行い、温度管理等を行う。
- 運搬時に用いるパウチを入れた保冷容器には“取扱注意”との表示を記載する。

#### [カルタヘナ法より抜粋 (第一種使用規程)]

- (4) 本遺伝子組換え生物等の治療施設及び調剤施設内での運搬は、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。
- (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。

## 5.8 本品の投与 (投与手順書より抜粋)

この内容は動画でも確認できます。

バイジュベックゲル  
はじめてガイド  
[バイジュベックゲルの  
投与の流れ]



### はじめに

- ・ 冷凍されたバイジュベックゲルは、ご自宅では鍵付き冷凍庫に保管し、「遺伝子組換え生物等」を保管している旨を冷凍庫に表示してください。



投与する際は、必ず1週分(1パウチ)だけを取り出し、室温で15分間解凍する。  
なお、解凍後は速やかに投与すること。



- ・ バリアパウチに書かれたバイジュベックゲルの使用期限を守って、投与してください。

### 投与する場所

医療機関：処置室

ご自宅等：拡散を最小限に留めることのできる投与スペース※を確保できる場所

※バイジュベックゲルが付着した患部や包帯が、ほかの人に直接触れないようにできる場所が必要です。

### 投与する人(ご自宅で投与する場合)

主治医より事前に定められたトレーニングを受けた患者さん又はそのご家族※

※患者さんが乳幼児等のために、複数のご家族の方で投与を行う場合は、全てのご家族の方が事前にトレーニングを受ける必要があります。

### 用意するもの

★ あらかじめ送付されます。

1. バイジュベックゲル※1 (キャップ付きの投与用1mLシリンジ、2~4本)	2. バリアパウチ※2 (使用済みシリンジ回収用)	3. 非固着性の疎水性被覆材★ (ラップ等)	4. 標準的な治療用包帯	
(ご自宅で投与する場合) 上記1・2はセットで運搬業者から受領する				
5. 洗浄したハサミ	6. 防護手袋★	7. マスク	8. 除染剤★	9. 吸収材 (ペーパータオル等)

※1 医療機関又は院外調剤薬局等で、バイジュベックゲル(製剤)を希釈し、シリンジに充填したもの。

※2 医療機関で投与される際には、各施設の医療廃棄物管理規程に則り廃棄してください。

## バイジュベックゲルの投与方法

始める前に  
まずCHECK



- バイジュベックゲルを保管する冷凍庫には、「遺伝子組換え生物等」を保管している旨を表示する。
- バイジュベックゲルを投与した患部や包帯に、投与後約24時間以内に触れない。患者さん及びご家族の方等は、ご自身並びに特に免疫弱者、新生児及び乳児が投与部位(患部)、投与部位の体液(浸出液等)及び疎水性被覆材に直接触れないよう注意する。
- もし、バイジュベックゲルが目や粘膜に触れた際には、付着部位をきれいな流水で、5分間洗い流す。
- 包帯の交換や廃棄物の処理をする際には、防護手袋を着用する。
- ご自宅で投与される際には、患者さんのバイジュベックゲルの投与量の確認のため、使用済みのシリンジやキャップ、使用しなかったシリンジ(余ったバイジュベックゲル)は、運搬業者が回収します。(自宅で廃棄しないこと)

1

冷凍されたバイジュベックゲル1週分(1パウチ)だけを取り出し、バリアパウチに貼られたラベルに以下の記載があるかを確認したのち、室温で15分間解凍する。

CHECK

- \*内容物(調製済みバイジュベックゲル)及び内容量、「遺伝子組換え生物等」である旨、調製日及び使用期限、保管条件(-20±5℃)が記載されていることを確認。
- \*バイジュベックゲルが透明になれば投与が可能。

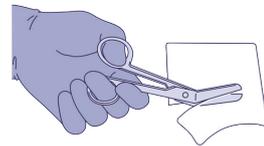


2

手を洗い、防護手袋・マスクを着用する。

3

洗浄したハサミで、非固着性の疎水性被覆材を、患部よりやや大きく(2cm程度)切っておく。また、標準的な治療用包帯も非固着性の疎水性被覆材よりもわずかに大きく切っておく。



CHECK

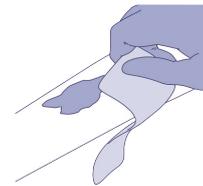
バイジュベックゲルが患部以外に付着するのを避けるため、あらかじめ行う。

4

バイジュベックゲルを投与する患部の、(もともと貼ってある)被覆材をはがし、患部を清潔にする。

CHECK

バイジュベックゲルを投与する患部は、あらかじめ主治医と話し合ったうえで決定する。



5

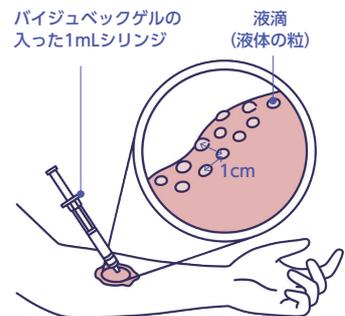
バイジュベックゲルが入った投与用1mLシリンジのキャップを外し、④で清潔にした患部に投与する。

どうやって?

創傷サイズごとに約1cm×1cm間隔(隣り合った液滴の中心と中心の間隔がホチキスの針の幅程度)で少量の液滴を患部全体に均等に投与する。

CHECK

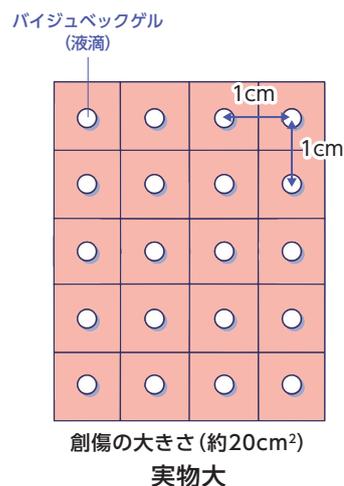
- \*シリンジが直接肌に触れないよう注意する。
- \*余ったゲルはシリンジに残したままにする。(余ったゲルは再使用不可)



**どれくらいの量？**

- ・下表に従い創傷面積に基づき算出する。ただし、**3歳未満の小児は週1回1mL(シリンジ2本分)**、**3歳以上の小児及び成人は週1回2mL(シリンジ4本分)まで**投与できる。
- ・創傷面積1cm<sup>2</sup>あたりの投与量は $2 \times 10^7$  PFU (10 $\mu$ L)が目安。

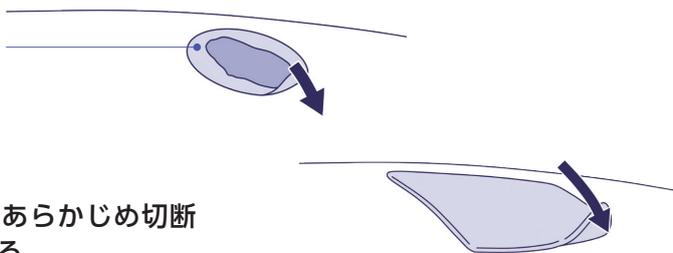
創傷面積	投与液量
20cm <sup>2</sup> 未満	0.2mL未満
20cm <sup>2</sup> 以上40cm <sup>2</sup> 未満	0.2mL~0.4mL
40cm <sup>2</sup> 以上60cm <sup>2</sup> 未満	0.4mL~0.6mL
60cm <sup>2</sup> 以上200cm <sup>2</sup> 未満	0.6mL~2mL未満



6

バイジュベックゲルの投与後、③であらかじめ患部よりやや大きく(2cm程度)切っておいた**非固着性の疎水性被覆材**で、患部をおおう。

疎水性被覆材でおおうことで、ゲルが全体に均一にひろがる



7

非固着性の疎水性被覆材の上を、③であらかじめ切断しておいた**治療用包帯**でさらに保護する。

**CHECK**

- \* 投与後約24時間以内に疎水性被覆材は交換しないこと。
- \* 投与後約24時間以内は、投与した部位には触らないこと。(触れてしまった場合は、十分に手洗いすること)
- \* 投与後24時間以内に、治療用包帯の外側まで体液が浸潤していることが確認された場合には、当該包帯を取り外し、新しい治療用包帯を施すこと。
- \* 投与から約24時間経過し、疎水性被覆材を取り外した後は、投与部位や投与部位の体液(浸出液等)に直接触れるのを避けるため、治療用包帯で患部を完全におおうこと。

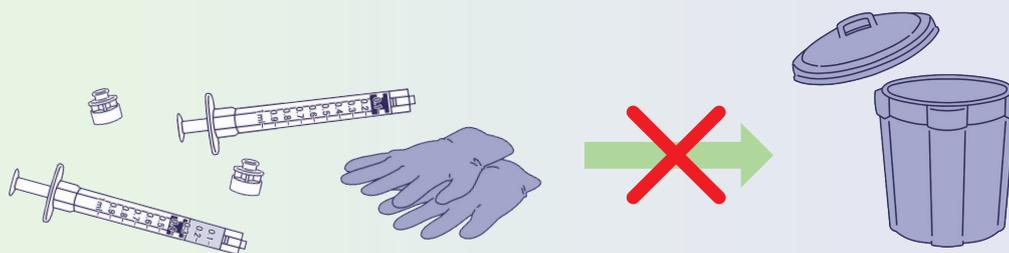


8

投与が終了したら、投与に使用した各器材を廃棄する。(廃棄方法は5.9へ)

CHECK

- \* 使用済みのシリンジやキャップ、バイジュベックゲルが付着した可能性のあるものは、定められた方法で除染・廃棄を行う必要があるため、**そのまま廃棄しないこと。**
- \* 使用済みのシリンジや余ったバイジュベックゲルのシリンジには**キャップ**をとりつけておくこと。



[カルタヘナ法より抜粋 (第一種使用規程)]

- (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。
- (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。

## 5.9 本品の廃棄

### 廃棄方法(使用済みシリンジ/包帯・被覆材等)

はじめる前に  
まずCHECK



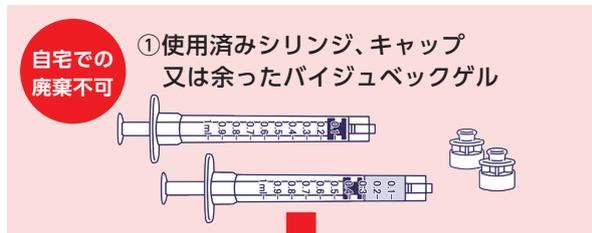
- バイジュベックゲルの付着した治療用包帯、ならびに非固着性の疎水性被覆材を交換する際には、手を洗い、**防護手袋を着用すること。**
- ご自宅で投与される際には、患者さんのバイジュベックゲルの投与量の確認のため、**使用済みのシリンジやキャップ、使用しなかったシリンジ(余ったバイジュベックゲル)は、運搬業者が回収します。(自宅で廃棄しないこと)**
- 医療機関で投与される際には、各施設の医療廃棄物管理規程に則り廃棄すること。

※詳しい手順は動画  
「バイジュベックゲルはじめてガイド  
「バイジュベックゲルの投与の流れ」で  
ご確認ください。

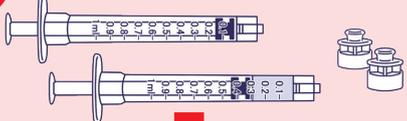


## 使用済みシリンジ等の廃棄(回収)

ご自宅で投与した際の、使用済みシリンジ又は余ったバイジュベックゲル等は、下記の通り適切に処理する。



①使用済みシリンジ、キャップ  
又は余ったバイジュベックゲル



シリンジのキャップをしめる



運搬業者が回収するため、「使用済みシリンジ・シリンジキャップ回収用」の表示がある新規のバリアパウチに入れ、保管



- \* 運搬業者から新たにバイジュベックゲルを受け取る際に、バリアパウチに入れた上記の回収物をお渡しください。
- \* シリンジ・シリンジキャップは残薬の有無、使用/未使用にかかわらず、全て回収されます。



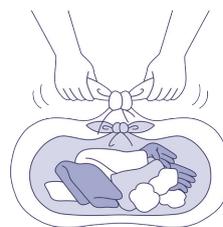
②手袋等



除染剤で除染する

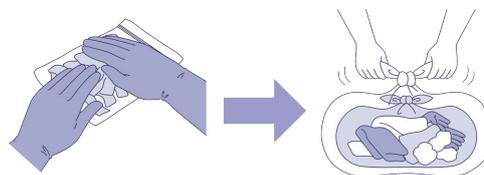


二重にした袋に入れ、袋内の空気をしっかりと抜き、嚴重に封じ込めた状態で自宅にて廃棄



## 包帯・被覆材の廃棄(バイジュベックゲル投与の24時間後)

- 1 手を洗って防護手袋を着用し、患部からバイジュベックゲルの付着した治療用包帯、ならびに非固着性の疎水性被覆材を外した後、除染剤で除染する。
- 2 除染済みの包帯等は**二重にした袋に入れ**、袋内の空気をしっかりと抜き、**嚴重に封じ込めた状態**で自宅にて廃棄する。
- 3 廃棄後はよく手を洗う。



### [カルタヘナ法より抜粋 (第一種使用規程)]

- (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。
- (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、二重袋等に嚴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、二重袋等に嚴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、二重袋等に嚴重に封じ込めた状態で自宅等にて廃棄する。

# 1. カルタヘナ法対応について

本品は、カルタヘナ法<sup>注)</sup>に基づき承認された第一種使用規程が定められた製品です。

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

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

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

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

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

遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律に基づく第一種使用規程の承認内容	
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	<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>「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。</li> <li>「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。</li> <li>「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。</li> <li>「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。</li> </ol> <p><b>本遺伝子組換え生物等の原液の保管</b></p> <p>(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。</p> <p><b>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</b></p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p><b>運搬</b></p> <p>(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<sup>つて</sup>行う。</p> <p>(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<sup>つて</sup>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<sup>つて</sup>行う。</p> <p><b>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</b></p> <p>(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。</p> <p><b>患者への投与</b></p> <p>(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。</p>

<p>遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法</p>	<p><b>投与後の患者からの排出等の管理</b></p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p><b>患者検体の取扱い</b></p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p><b>感染性廃棄物等の処理</b></p> <p>(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。</p> <p>(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つては、不活化処理を行い、十分に洗浄する。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>
----------------------------	--

参考) 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律第11条（第一種使用等に関する事故時の措置）

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

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

\*主務大臣への第一報は、第一種使用規程の承認取得者であるKrystal Biotech Japan株式会社が行うことが求められているため、事故が生じた場合は以下の項目を明確にし、速やかにKrystal Biotech Japan株式会社の担当者にご連絡ください。

- 事故等の日時・場所
- 事故の概要、応急措置の内容

## 2. バイジュベックゲル適正使用に関する医師要件

バイジュベックゲル適正使用に関する医師要件同意書 (Krystal Biotech Japan株式会社 作成) より引用

バイジュベックゲル (以下、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 (以下カルタヘナ法) により、適切に取り扱う事が規定されている製品です。従って、本品を使用する医師は本品の処方ならびに適正使用にあたり、Krystal Biotech Japan株式会社が提供する講習を受け、以下に同意する必要があります。

医師要件：以下の要件を満たすこと	
1	私もしくは、私の所属する施設の責任医師は以下のすべてを満たす
	a 日本皮膚科学会の専門医の資格を有している
	b 表皮水疱症の診療に必要な学識・技術を習得している
2	カルタヘナ法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
3	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。
4	本品の調製から投与までの一連の手順の詳細は、Krystal Biotech Japan株式会社が提供する調製及び投与手順書を参照すること
5	責任医師のもと、有害事象の管理等の適切な対応がただちになされる体制下で、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。また発現した副作用に応じて必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。不具合・副作用のモニタリングを含め主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。
6	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
7	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。その際には、患者より在宅投与要件同意書を取得すること
8	本品は、承認条件として、全例調査が付与されている製品であることを確認し、Krystal Biotech Japan株式会社が実施する承認条件に基づく製造販売後調査等に協力できること

## 3. バイジュベックゲル適正使用に関する調製における同意事項

バイジュベックゲルの調製等に関する同意書 (Krystal Biotech Japan株式会社 作成) より引用

本品はカルタヘナ法により、適切に取り扱う事が規定されている製品です。従って、本品を取り扱う者はKrystal Biotech Japan株式会社が提供する講習を受け、下記の項目に従うことに同意する必要があります。

作業環境・調製行為	<input type="checkbox"/> 医療廃棄物管理規程の確認・整備 <input type="checkbox"/> 他の区画と明確に区別された作業室の確保 <input type="checkbox"/> 作業担当者の指定 <input type="checkbox"/> 調製中の作業室への関係者以外の立ち入り制限 <input type="checkbox"/> 調製時や保管時の個人防護具(PPE)の着用 <input type="checkbox"/> 除染方法の確認と実施 (除染剤：70%イソプロピルアルコール、0.4%塩化アンモニウム又は6%過酸化水素)
-----------	---

保管	<input type="checkbox"/> 本品は、容器に密封された状態で遺伝子組換え生物等である旨を表示し、施設内の適切に管理された冷凍庫において保管する <input type="checkbox"/> 調製済み製品の保管は、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、適切に管理された冷凍庫にて保管する
運搬	<input type="checkbox"/> 本品及び調製済み製品の施設内での運搬は、漏出させない措置を執って行う
廃棄物の処理・回収	<input type="checkbox"/> 本遺伝子組換え生物等の原液の廃棄は、不活化処理を行ったうえで、医療廃棄物管理規程に従って行う <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> 再利用する機器及び器材にあつては、不活化処理を行い、十分に洗浄する <input type="checkbox"/> 回収されたシリンジの残液確認、および回収されたシリンジ本数が処方本数に足りない場合は、患者へ確認を行い処方医・Krystal Biotech Japan株式会社へ情報を共有する
その他	<input type="checkbox"/> 主治医との、再生医療等製品に関する適切な情報共有体制が整っていること <input type="checkbox"/> 本品納入前に製造販売業者による講習を修了した医師または薬剤師が、調製の責任者として配置されていること

## 4. バイジュベックゲル適正使用に関する在宅投与要件・遵守事項

バイジュベックゲル適正使用に関する在宅投与要件同意書 (Krystal Biotech Japan株式会社 作成) より引用

本品は、カルタヘナ法により、適切に取り扱う事が規定されている製品です。従って、在宅投与に当たっては下記のトレーニングを受講の上、在宅投与要件を満たし、遵守事項に同意する必要があります。

**在宅投与要件のチェックリスト：投与の実施者である患者又は代諾者は、下記要件を満たす必要があります。**

- 主治医よりカルタヘナ法に関する説明を受け、理解した。
- 主治医より本品の投与に関するトレーニングを受けた。
- 自宅等に本品の拡散を最小限に留めることのできる投与スペースを確保できる。

遵守事項：下記の要件を満たし、遵守事項を厳守する事に同意する。

1	自宅等での本品の管理は、鍵付き冷凍庫内で管理する。
2	本品の受領後、破損、液漏れがある際は、速やかに指定のコールセンターへ連絡する。
3	主治医よりトレーニングを受けた患者または患者家族以外は、本品の投与を行わない。
4	本品の投与部位に関しては、主治医と相談の上、主治医からの指示を守る。
5	本品を投与後、使用したすべてのシリンジまたは使用しなかったすべてのシリンジ、および残液は、指定のパウチへ入れ、拡散防止措置を執り行ったうえで、確実に指定の業者へ引き渡す。
6	本品が投与部位以外に付着した際には、適切に処置する。
7	使用したガーゼ、被覆材等は、除染剤で除染し、二重にした袋に入れ、袋内の空気をしっかりと抜き、厳重に封じ込めた状態で適切に廃棄する。
8	緊急時を含め、主治医以外を受診する際、本品により治療を受けていることを伝える。
9	本品を創傷治癒以外の目的で使用せず、適切に取り扱う。

一部承認外の成績（「用法及び用量又は使用方法」）が含まれますが、承認時評価資料のためご紹介します。

## 5. 海外第I/II相非盲検比較試験 (KB103-001 試験：海外データ)

社内資料：海外第I/II相試験 (KB103-001 試験) [承認時評価資料]  
Gurevich I, et al. Nat Med. 2022; 28: 780-788 [利益相反：本試験はKrystal Biotech社の支援により行われた。]

### 試験概要

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			
目的	<p>主要目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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)</li> <li>・ バイジュベックゲル投与後の機能的VII型コラーゲン (COL7: Type VII collagen) 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</li> </ul> <p>その他の主要目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 8、10及び12週目における創傷の完全閉鎖<sup>*1</sup>の割合</li> <li>・ 創傷完全閉鎖までの時間<sup>*2</sup>及び創傷閉鎖期間<sup>*3</sup>の比較</li> </ul> <p>※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<sup>*1</sup>するまでの期間                  ※3 創傷が完全閉鎖<sup>*1</sup>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</p>			
対象	潜在性 (劣性) 栄養障害型表皮水疱症 (RDEB: recessive dystrophic epidermolysis bullosa) 患者 12例			
試験の相	〈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 <sup>*4</sup> 、02 <sup>*5</sup> ] 小児2例 [03 <sup>*4</sup> 、04 <sup>*4</sup> ]	小児2例 [05 <sup>*4</sup> 、06 <sup>*4</sup> ] 成人3例 [07、08、09 <sup>*4</sup> ]	小児1例 [10 <sup>*6</sup> ]
創傷の選択	10cm <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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 <sup>8</sup> PFU/日 局所投与	3×10 <sup>8</sup> PFU/日 局所投与	1×10 <sup>8</sup> ~1.2×10 <sup>9</sup> PFU/日 局所投与	8×10 <sup>8</sup> ~1.57×10 <sup>9</sup> 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
	<p>※4 第II相aパート終了後に約3か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</p> <p>※5 aパート [02]：最初の5日間は6×10<sup>8</sup>PFU/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)</p> <p>※6 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集団、PP集団からは除外)</p>			
主な選択基準・除外基準	<p>主な選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. RDEBの臨床診断を有する</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>4. 非コラーゲン (NC: noncollagenous) 2領域陰性 (LH24抗体で評価)、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]</li> <li>5. RDEB COL7A1変異が確認されている</li> <li>6. 創傷サイズ/表面積：〈第I相〉10cm<sup>2</sup>以下2カ所、〈第II相aパート及びbパート〉20cm<sup>2</sup>以下3カ所以上、〈第II相cパート〉50cm<sup>2</sup>以下の2カ所以上</li> </ol>			

## 海外第I/II相非盲検比較試験 (KB103-001 試験 : 海外データ)

主な 選択基準・ 除外基準	<p><b>主な除外基準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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など、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</li> <li>3. 酵素免疫吸着測定法 (ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay)、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ヵ月以内に陰性であった患者は適格である)</li> <li>4. 投与を受ける部位に活動性の感染症がある</li> <li>5. 全身感染の証拠がある</li> <li>6. 治験製品の成分に対する既知のアレルギーがある</li> <li>7. 投与部位に扁平上皮癌の現認又は既往歴がある</li> <li>8. 薬物又はアルコール依存症</li> <li>9. 局所麻酔 (リドカイン／プリロカイン*7クリーム) に対する過敏症</li> <li>10. 過去3ヵ月以内に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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>13. 妊娠検査陽性又は授乳中の者</li> <li>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</li> </ol> <p><small>*7 本邦ではプロピトカインの名称で承認されている</small></p>
試験方法	<p>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抗体及び抗単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1 : herpes simplex virus type 1) 抗体を得るために血清が採取された。</p> <p>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。</p> <p>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ヵ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.28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。</p>

### 6. 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<sup>2</sup>あたりの投与量は2×10<sup>7</sup>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) <sup>注)</sup>
3歳未満	2×10 <sup>9</sup>	1
3歳以上	4×10 <sup>9</sup>	2

注) 製剤とHPMCゲルを混合した後の液量

<p>評価項目</p>	<p><b>第I相</b></p> <p>有効性</p> <p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象の発現による安全性の評価</li> <li>機能的COL7発現の評価 (IF及びqPCRによるCOL7 mRNAの解析)</li> <li>IEMによる係留線維 (アンカリングフィブリル) 発現の評価</li> </ul> <p>[副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>創傷閉鎖期間<sup>※1</sup></li> <li>創傷面積のベースライン時からの変化</li> <li>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)</li> </ul> <p><b>第II相</b></p> <p>有効性</p> <p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>8、10及び12週目における創傷の完全閉鎖<sup>※2</sup>の割合</li> <li>創傷完全閉鎖までの時間<sup>※3</sup></li> <li>創傷閉鎖期間<sup>※1</sup></li> <li>創傷面積のベースライン時からの変化</li> </ul> <p>[副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>創傷の治験責任医師による皮膚病変の全般的な評価 (IGA : Investigator's Global Assessment) スコアのベースラインからの変化</li> <li>患者報告アウトカム (PRO : patient reported outcome) の疼痛スコアのベースラインからの変化</li> </ul> <p>[その他の評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IFによる機能的COL7の発現</li> <li>IEMによる係留線維 (アンカリングフィブリル) の発現</li> </ul> <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象</li> <li>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)</li> </ul>
<p>解析計画</p>	<p>3つの解析対象集団が定義された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性解析対象集団：治験製品が投与された全患者</li> <li>ITT (intent-to-treat) 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</li> <li>PP (per-protocol) 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</li> </ul> <p>主要解析 (ITT集団)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>創傷の完全閉鎖<sup>※2</sup>：DEB創傷部位の創傷がベースライン時から完全閉鎖<sup>※2</sup>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<sup>※4</sup>。</li> <li>創傷の完全閉鎖までの時間<sup>※3</sup>：投与別にlog-rank検定を用いて比較した。</li> <li>創傷閉鎖期間<sup>※1</sup>：投与別にlog-rank検定を用いて比較した。</li> </ul> <p>副次解析</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> </ul>

※1 創傷が完全閉鎖<sup>※1</sup>してから同じ創傷が最初に再開 (ベースライン時から90%以下に減少) するまでの期間

※2 創傷表面積がベースライン時から90%以上減少

※3 最初の投与から創傷が完全閉鎖<sup>※1</sup>するまでの期間

※4 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

■ 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 13~18歳 19歳以上	1 (8.3) 5 (41.7) 6 (50.0)	0 (0.0) 5 (45.5) 6 (54.5)
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)
潜性 (劣性) 栄養障害型表皮水疱症 (RDEB)、n (%)		12 (100.0)	11 (100.0)
一次創傷サイズ (cm <sup>2</sup> ) ※5			
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)

COL7 : VII型コラーゲン、NC : 非コラーゲン

※5 (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65.3cm<sup>2</sup>及びプラセボ群の36.2cm<sup>2</sup>)、プロトコル逸脱のため計算から除外

■ 安全性

有害事象の発現率は75.0% (9/12例) でした。治験担当医師により、治験製品に関連した可能性があるとして判断された有害事象の発現率は33.3% (4/12例) でした。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) でした。19件のうち12件は皮内注射に関連した事象でした。

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ませんでした。

MedDRA version 21.1

● 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<sup>※1</sup>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<sup>※1</sup>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ました (p<0.0001、層別化Cochran-Mantel-Haenszel検定<sup>※2</sup>、多重性の調整なし)。

◆ 創傷の完全閉鎖<sup>※1</sup>の割合 (ITT集団)

来院	完全閉鎖 <sup>※1</sup> した創傷数/全創傷数 (%)		群間差 (95%信頼区間) <sup>※2</sup>	p値 <sup>※2</sup> (多重性の調整なし)
	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)	<0.0001
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)	

※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

● 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<sup>※1</sup> (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ました (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<sup>※1</sup> (ITT集団)

	バイジュベック群	プラセボ群	p値 <sup>※2</sup> (多重性の調整なし)
創傷完全閉鎖までの時間 <sup>※1</sup> (日)、 中央値 (95%信頼区間) <sup>※3</sup>	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

● 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<sup>※1</sup> (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ました (p=0.0009、log-rank検定、多重性の調整なし)。

◆ 創傷閉鎖期間<sup>※1</sup> (ITT集団)

	バイジュベック群	プラセボ群	p値 <sup>※2</sup> (多重性の調整なし)
創傷閉鎖期間 <sup>※1</sup> (日)、 中央値 (95%信頼区間) <sup>※3</sup>	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口 (ベースライン時から90%以下に減少) するまでの期間

※2 log-rank検定

※3 Kaplan-Meier法により推定

● 創傷の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]

創傷の治験責任医師による皮膚病変の全般的な評価 (IGA) スコア<sup>\*1</sup>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例でした。

◆ IGAスコア<sup>\*1</sup> (ITT集団)

来院	創傷のIGAスコア <sup>*1</sup>	バイジュベック群		プラセボ群	
		N <sup>*2</sup>	n (%)	N <sup>*2</sup>	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

● 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日目の患者報告アウトカム (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でした。

◆ PROの疼痛スコア (ITT集団)

来院	記述統計	PROの疼痛スコア	
		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)

一部承認外の成績（「用法及び用量又は使用方法」）が含まれますが、承認時評価資料のためご紹介します。

## 6. 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)

社内資料：海外第Ⅲ相試験 (B-VEC-03 試験) [承認時評価資料]  
Guide S, et al. N Engl J Med. 2022; 387: 2211-2219 [利益相反：本試験はKrystal Biotech社の支援により行われた。]

### ■ 試験概要

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
目的	<b>主要目的</b> 小児、青年及び成人の栄養障害型表皮水疱症 (DEB: dystrophic epidermolysis bullosa) 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: ペレマゲン ゲベルパベク) 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。
対象	生後6か月以上のDEB患者31例 (18歳以下: 19例/成人: 12例)
主な 選択基準・ 除外基準	<b>主な選択基準</b> 1. インフォームド・コンセント時の年齢が生後6か月以上 2. DEBの臨床診断を有する 3. COL7A1を含む遺伝学的検査によるDEB診断が確定している [顕性 (優性、D: dominant) DEB又は潜性 (劣性、R: recessive) DEB] 4. 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 <b>主な除外基準</b> 1. 投与される部位に扁平上皮癌 (SCC: squamous cell carcinoma) の現病歴又は既往歴 2. 投与1週目に化学療法又は免疫療法を受けている 3. 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 4. 過去3か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*2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か月～3歳未満 : 1.6×10 <sup>9</sup> PFU/週 ・ 3歳～6歳未満 : 2.4×10 <sup>9</sup> PFU/週 ・ 6歳以上 : 3.2×10 <sup>9</sup> 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: ・ 20cm <sup>2</sup> 未満 : 4×10 <sup>8</sup> PFU/創傷 ・ 20～40cm <sup>2</sup> 未満 : 8×10 <sup>8</sup> PFU/創傷 ・ 40～60cm <sup>2</sup> : 1.2×10 <sup>9</sup> 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。
別添	<p><b>主な選択基準</b>                  対象患者 (n=31):                  ■ 生後6か月以上                  ■ 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)</p> <p><b>一次創傷ペア</b>*3                  患者内無作為化 (1:1) 二重盲検</p> <p><b>二次創傷</b>                  (各患者最大4か所まで)</p> <p><b>バイジュベック群</b>                  (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)</p> <p><b>プラセボ群</b>                  (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)</p> <p><b>バイジュベック群</b>                  (非盲検・残りの週投与量)</p> <p><b>安全性追跡調査</b>                  (30日間)</p> <p><b>海外第Ⅲ相OLE試験</b>                  B-VEC-EX-02</p> <p>3か月後      6か月後</p> <p><b>重要な副次評価項目:</b>                  3か月後 (8及び10週目、又は10及び12週目) の創傷の完全治癒*4率</p> <p><b>主要評価項目:</b>                  6か月後 (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*4率</p> <p>※2 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                  ※3 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                  ※4 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)</p>

## 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)

<p>創傷の選択</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
<p>評価項目</p>	<p><b>有効性</b>  <b>[主要評価項目]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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<sup>*4</sup>率（ITT：intent-to-treat集団）[検証的な解析項目]</li> </ul> <p><b>[重要な副次評価項目]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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<sup>*4</sup>率</li> </ul> <p><b>[その他の副次評価項目]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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             <ul style="list-style-type: none"> <li>〈6歳以上〉VAS (Visual Analogue Scale) スコア (視覚評価尺度)</li> <li>〈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)</li> </ul> </li> <li>〈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)</li> </ul> <p><b>安全性</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体検査、免疫原性 [抗単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1: herpes simplex virus type 1) 抗体、抗Ⅶ型コラーゲン (COL7: Type VII collagen) 抗体]</li> </ul> <p><small>※4 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)</small></p>

### 6. 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<sup>2</sup>あたりの投与量は2×10<sup>9</sup>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 (ブランク形成単位: PFU)	1週あたりの最大液量 (mL) <sup>注)</sup>
3歳未満	2×10 <sup>9</sup>	1
3歳以上	4×10 <sup>9</sup>	2

注) 製剤とHPMCゲルを混合した後の液量

<p>解析計画</p>	<p>4つの解析対象集団が定義された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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</li> <li>・ 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</li> <li>・ PP (per-protocol) 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</li> <li>・ 安全性解析対象集団：治験製品が投与された全患者</li> </ul> <p><b>主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析</b></p> <p>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療とプラセボ非治療)とC (バイジュベックゲル非治療とプラセボ治療)の数の比であった。</p> <p>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、<math>m=10</math>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。</p>
-------------	---

■ 患者背景

		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 13~18歳 19歳以上	10 (32.3) 9 (29.0) 12 (38.7)
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 (%)	顕性 (優性) 栄養障害型表皮水疱症 (DDEB)	1 (3.2)
	潜性 (劣性) 栄養障害型表皮水疱症 (RDEB)	30 (96.8)
一次創傷サイズ (cm <sup>2</sup> )		
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 <sup>2</sup> 未満 20~40cm <sup>2</sup> 未満 40~60cm <sup>2</sup>	23 (74.2) 6 (19.4) 2 (6.5)
	プラセボ群 :	
平均値±標準偏差 中央値 (最小値, 最大値)	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 <sup>2</sup> 未満 20~40cm <sup>2</sup> 未満 40~60cm <sup>2</sup>	22 (71.0) 8 (25.8) 1 (3.2)
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)

COL7 : VII型コラーゲン、HSV-1 : 単純ヘルペスウイルス1型

\*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

## ■ 安全性

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) でした。

副作用は、紅斑1例 (3.2%) でした。

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%) に認められました。

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

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ませんでした。

MedDRA version 24.1

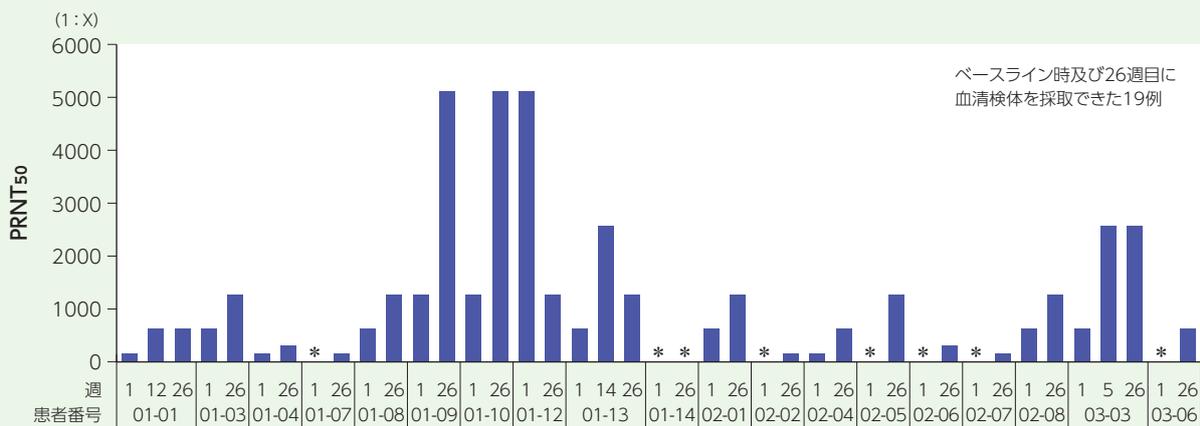
一部、事後解析データですが、有効性の根拠となるデータのため掲載しました。

## ● HSV-1に対する免疫反応 (安全性解析対象集団) [安全性評価項目]

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) <sup>\*1</sup>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ました。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ませんでした。

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<sup>\*2</sup>率を事後解析したところ、下表のとおりでした。

### ◆ 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

## 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)

### ◆ 創傷の完全治癒<sup>\*2</sup>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) <sup>*3</sup>
		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PRNT<sub>50</sub>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

一部、事後解析データですが、有効性の根拠となるデータのため掲載しました。

● COL7に対する免疫反応 (安全性解析対象集団) [安全性評価項目]

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IgG抗薬物抗体 (ADAs : anti-drug antibodies) 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ました。

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<sup>\*1</sup>率を事後解析したところ、次頁の表のとおりでした。

◆ 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 <sup>*2</sup>
01-01	1	陰性
	12	陰性
	26	陽性
01-03	1	陰性
	26	陽性
01-04	1	陰性
	26	陽性
01-07	1	陰性
	26	陰性
01-08	1	陰性
	26	陽性
01-09	1	陰性
	26	陽性
01-10	1	陰性
	26	陽性
01-12	1	陰性
	26	陽性
01-13	1	陰性
	14	陽性
	26	陽性
01-14	1	陰性
	26	陰性

患者番号	検体採取 (週)	抗COL7抗体 <sup>*2</sup>
02-01	1	陰性
	26	陰性
02-02	1	陰性
	26	陽性
02-04	1	陰性
	26	陽性
02-05	1	陰性
	26	陽性
02-06	1	陰性
	26	陰性
02-07	1	陰性
	26	陽性
02-08	1	陰性
	26	陰性
03-03	1	陰性
	5	陽性
03-06	26	陽性
	1	陽性
03-06	1	陽性
	26	陽性

※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

## 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)

### ◆ 創傷の完全治癒<sup>\*1</sup>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) <sup>*3</sup>	
	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	—	

※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

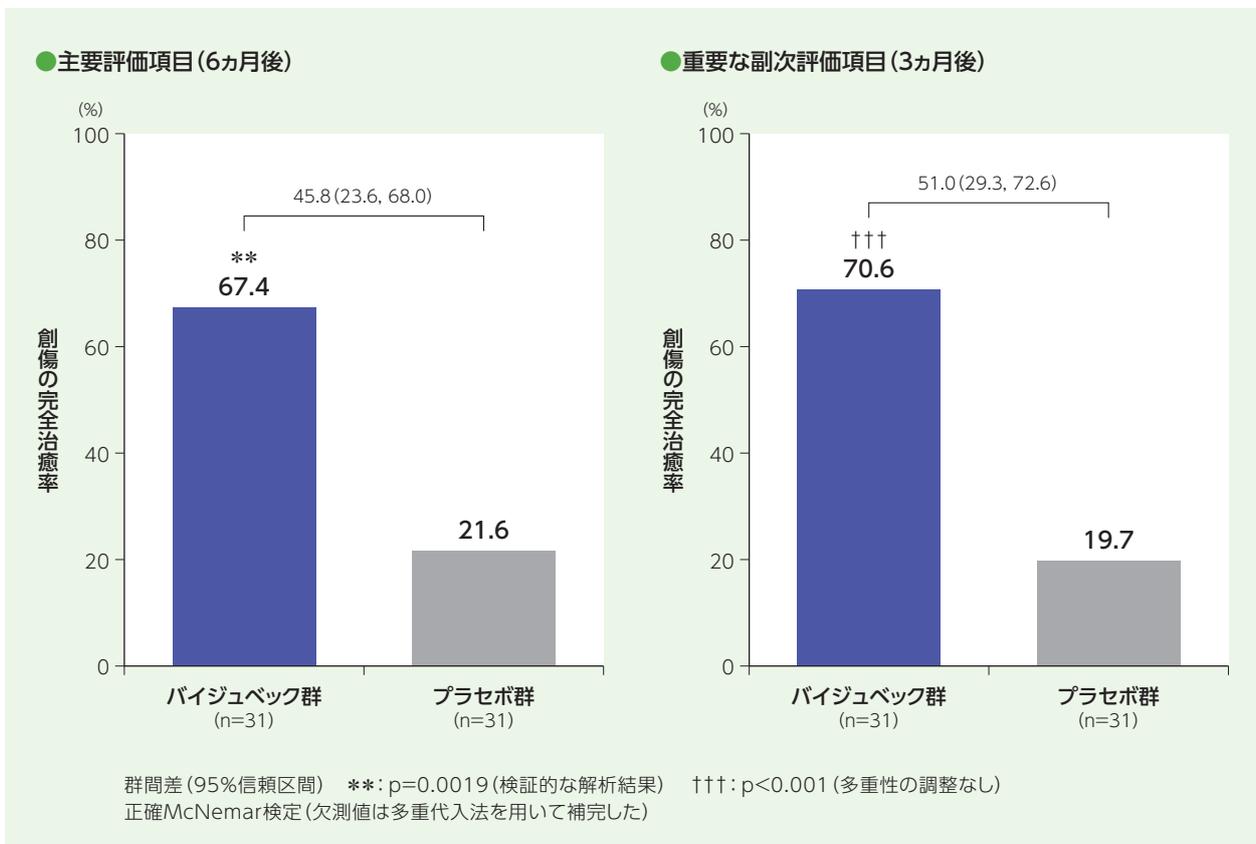
## ■ 有効性

### ● 創傷の完全治癒率 (ITT集団)

〈主要評価項目：6ヵ月後 (検証的な解析項目) 及び重要な副次評価項目：3ヵ月後〉

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<sup>\*1</sup>率は、バイジュベック群で67.4%、プラセボ群で21.6%、群間差<sup>\*2</sup>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ました (p=0.0019、正確McNemar検定、検証的な解析結果)。

また、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<sup>\*1</sup>率は、バイジュベック群で70.6%、プラセボ群で19.7%、群間差<sup>\*2</sup>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ました (p<0.001、正確McNemar検定、多重性の調整なし)。



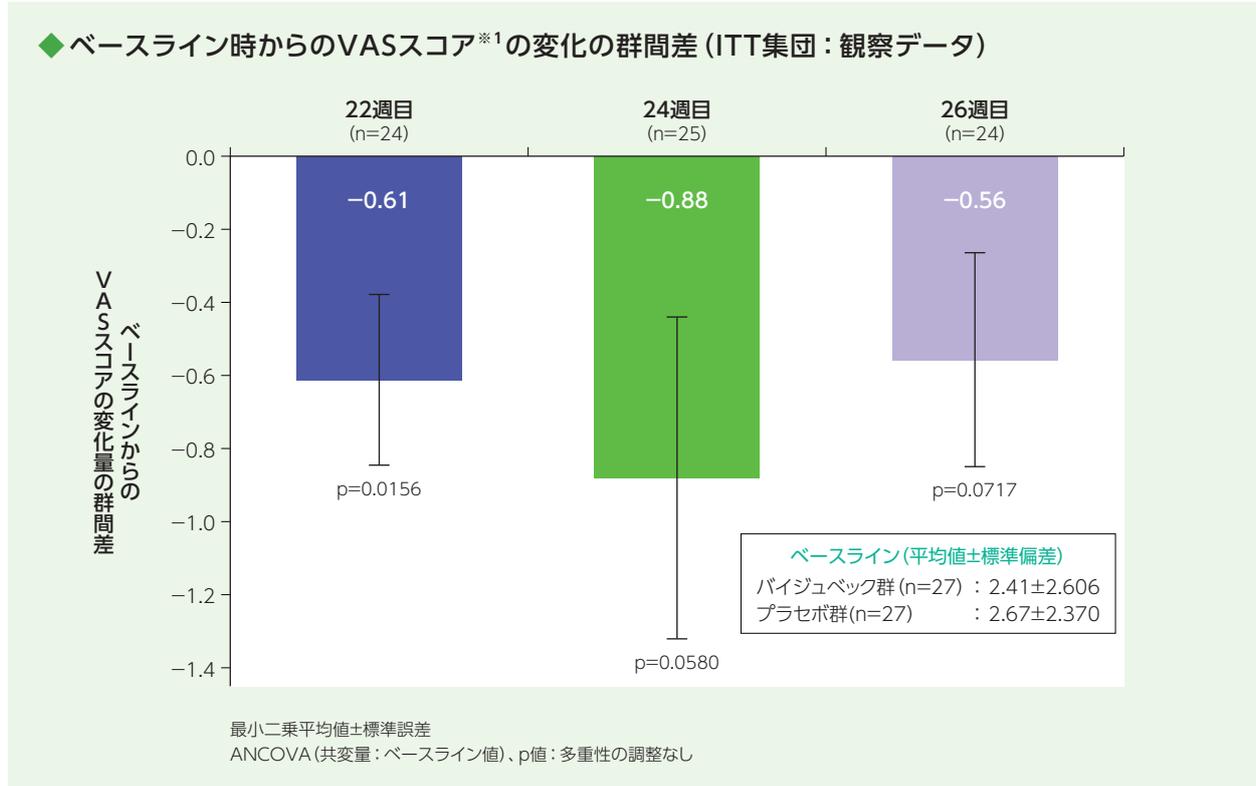
※1 最初の創傷部位の完全 (100%) な閉鎖と定義、治験責任医師による評価では、排液のない皮膚の再上皮化とした (連続2週間以上の創傷完全治癒が条件)

※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

● 創傷被覆材交換時の疼痛重症度 (ITT集団) (その他の副次評価項目)

① VASスコア (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<sup>\*1</sup>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でした。



\*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

② FLACC-Rスケール<sup>\*2</sup> (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<sup>\*2</sup>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でした。

◆ FLACC-Rスケール<sup>\*2</sup> (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

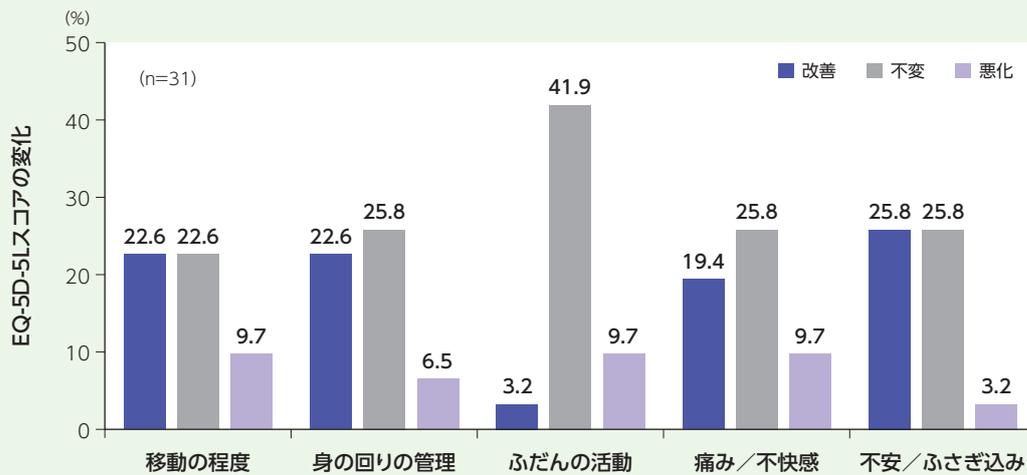
\*2 一時的な創傷の被覆材の交換のために評価を行い、交換時には介護者が、患者の全体的な痛みや不快感について、行動に基づいて各カテゴリごとに0、1、2点で評価した。負の変化は疼痛重症度の減少を意味している

## ● 患者報告アウトカム (ITT集団)〈その他の副次評価項目〉

### ①EQ-5D-5L (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<sup>\*1</sup>で評価したところ、EQ-5D-5L<sup>\*1</sup>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)でした。

#### ◆ ベースライン時から追跡調査までのEQ-5D-5L<sup>\*1</sup>の変化 (ITT集団)

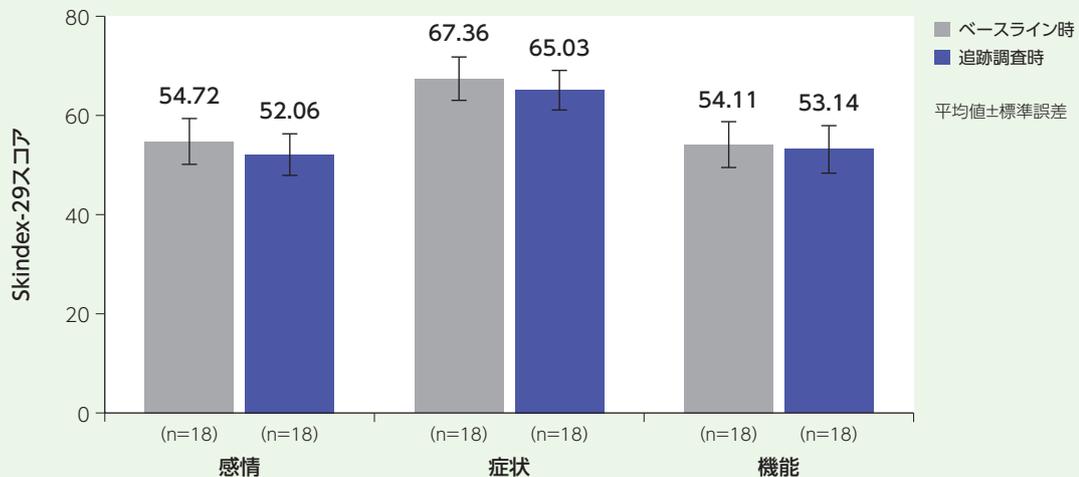


※1 EuroQolグループにより開発された標準化された健康状態の測定法で、臨床的及び経済的評価のための簡便で一般的な健康状態を測定した

### ②Skindex-29スコア<sup>\*2</sup> (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<sup>\*2</sup>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<sup>\*2</sup> (平均値) はそれぞれ、ベースライン時は54.72、67.36、54.11及び追跡調査時は52.06、65.03及び53.14でした。

#### ◆ ベースライン時及び追跡調査時のSkindex-29スコア<sup>\*2</sup> (ITT集団)



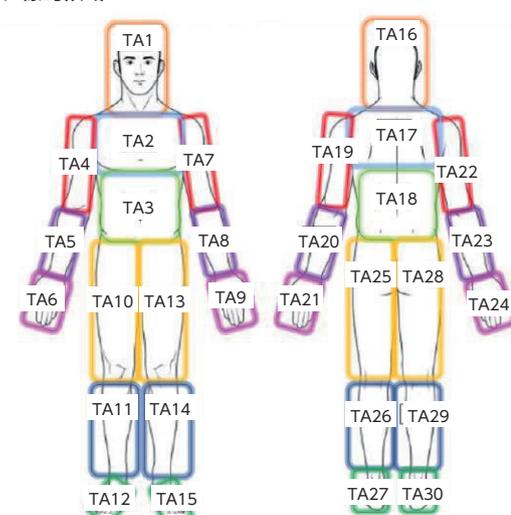
※2 3つの領域で計29項目 (感情10項目、症状7項目、機能12項目) から構成される皮膚特有の健康関連QOL指標を、100の線形尺度に変換して、0「影響なし」～100「影響は常に経験する」を記入して評価した。点数が低ければ低いほど、障害が少ないことを示す

## 7. 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)

社内資料：海外第Ⅲ相非盲検継続投与試験 (B-VEC-EX-02試験) [承認時評価資料]

### 試験概要

試験デザイン	多施設共同 (米国5施設)、非盲検継続投与 (OLE)
目的	<p><b>主要目的</b> 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 ゲペルパペク) 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栄養障害型表皮水疱症 (DEB: dystrophic epidermolysis bullosa) 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。</p> <p><b>探索的目的</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・6、9、12、18及び24ヵ月時点のSkindex-29 (皮膚特有の健康関連QOL指標) 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。</li> <li>・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。</li> </ul>
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・除外基準	<p><b>主な選択基準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. DEBの臨床診断を有する</li> <li>2. COL7A1を含む遺伝学的検査によるDEB診断が確定している [顕性 (優性、D: dominant) DEB又は潜性 (劣性、R: recessive) DEB]</li> </ol> <p><b>主な除外基準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 皮膚移植又はメッシュ皮膚移植の同時実施</li> <li>2. 過去3ヵ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)</li> </ol>

<p>試験方法</p>	<p>患者は、スクリーニング時及び最長26ヵ月間(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<math>10^9</math>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。</p> <p>◆ 標的領域</p> 
<p>創傷の選択</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・創傷部は創傷閉鎖まで週1回投与。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>
<p>評価項目</p>	<p><b>安全性</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体検査</li> </ul> <p><b>有効性</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・〈継続患者〉創傷の完全閉鎖<sup>*1</sup></li> <li>・〈18歳以上〉TSQM-9スコア</li> <li>・〈12歳以上〉Skindex-29スコア</li> <li>・〈12歳以上〉EQ VASスコア</li> </ul> <p><small>*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</small></p>
<p>解析計画</p>	<p>本試験は非盲検継続(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。</p>

6. 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<sup>2</sup>あたりの投与量は $2 \times 10^7$ PFU(10 $\mu$ 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) <sup>注)</sup>
3歳未満	$2 \times 10^9$	1
3歳以上	$4 \times 10^9$	2

注) 製剤とHPMCゲルを混合した後の液量

■ 患者背景

		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)	
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)	
性別、n (%)	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)
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 (%)	顕性 (優性) 栄養障害型 表皮水疱症 (DDEB)	1 (4.2)	1 (4.3)	2 (4.3)
	潜性 (劣性) 栄養障害型 表皮水疱症 (RDEB)	23 (95.8)	22 (95.7)	45 (95.7)

## ■ 患者の内訳 (安全性解析対象集団)

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ました。7例の継続患者 (新規患者0例) が最終来院を完了しました。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ました。患者の内訳は下表のとおりでした。

### ◆ 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)

## ■ 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) でした。

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) でした。副作用は、創部出血1例 (全体の2.1%) でした。

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件に認められましたが、いずれも因果関係なしと判断されました [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、膀胱炎、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ませんでした。

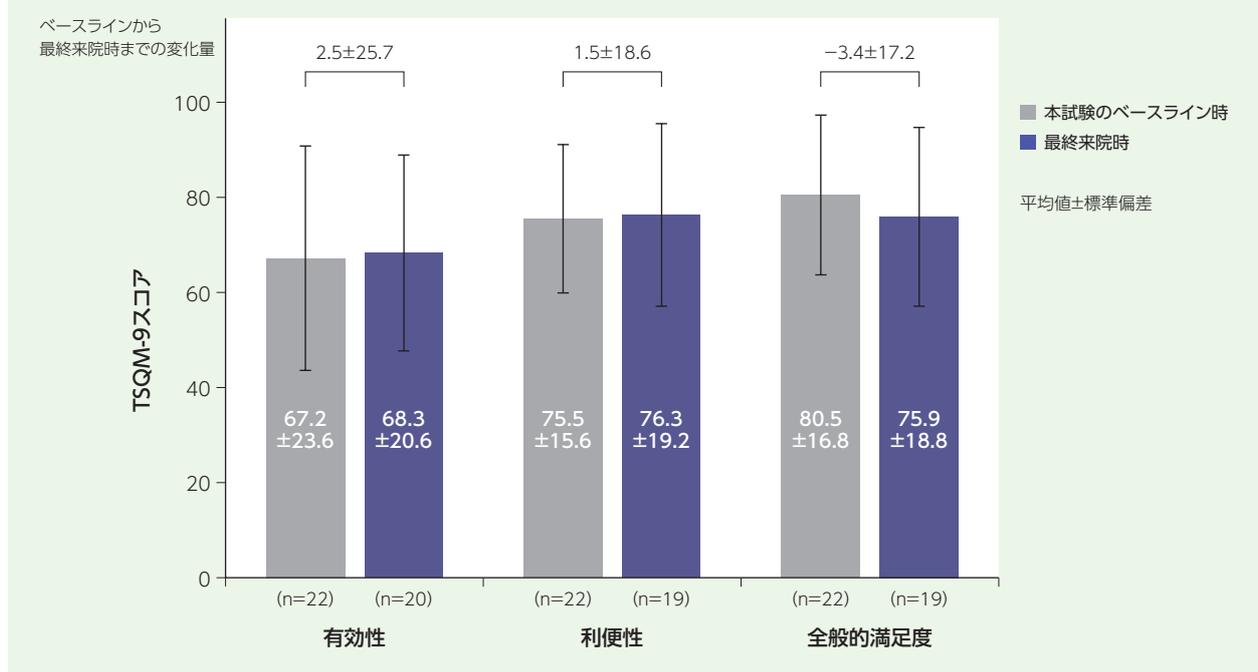
MedDRA version 25.0

■ 有効性

● 参考情報：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<sup>※1</sup>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でした。

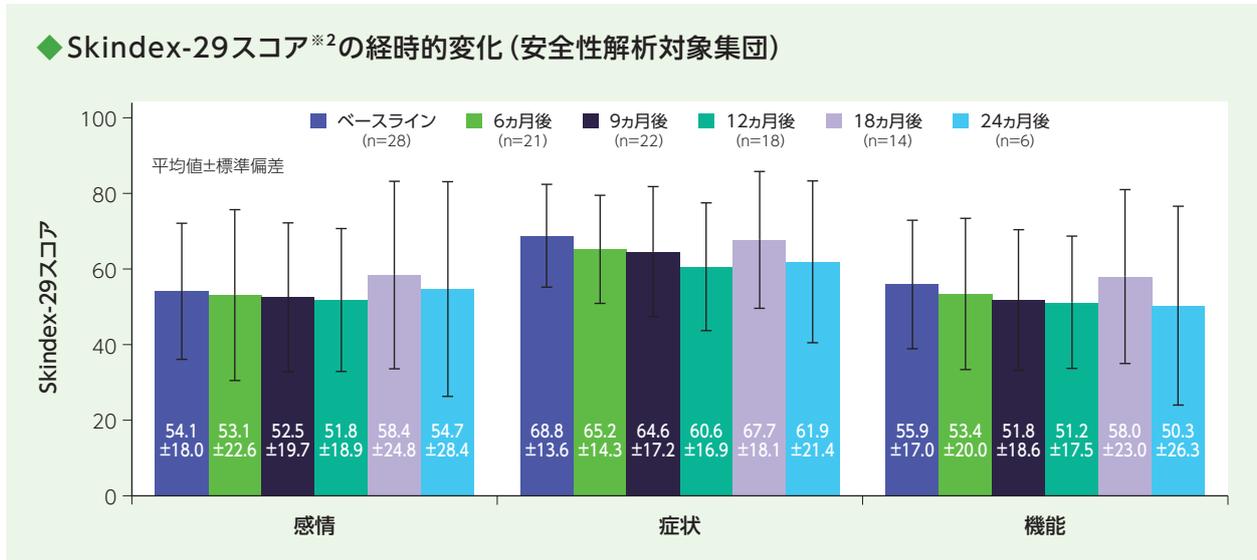
◆ ベースライン時及び最終来院時におけるTSQM-9スコア<sup>※1</sup> (安全性解析対象集団)



※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)

## ● 参考情報：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〉

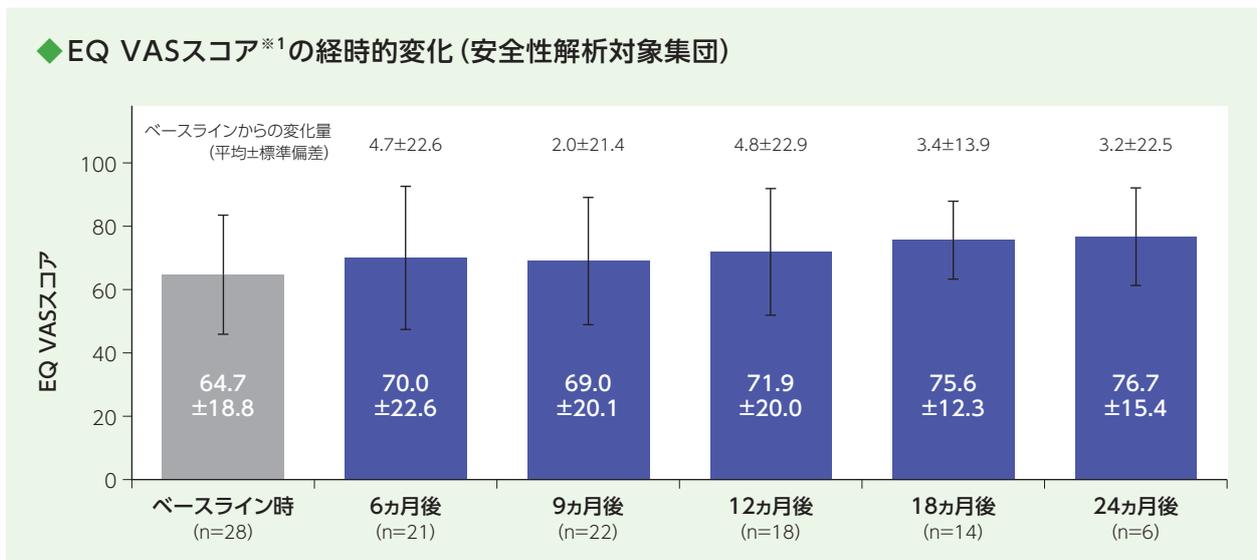
12歳以上の患者を対象に、ベースライン時及び6、9、12、18及び24ヵ月後の皮膚特有の健康関連QOLをSkindex-29スコア<sup>\*1</sup>で評価したところ、以下のとおりでした。



<sup>\*1</sup> 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

## ● 参考情報：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ヵ月後の一般的な健康状態をEQ VASスコア<sup>\*1</sup>で評価したところ、以下のとおりでした。



<sup>\*1</sup> 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

● 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<sup>\*1</sup>を対象に、創傷の完全閉鎖<sup>\*2</sup>率を評価したところ、1週目、3、6、9及び12ヵ月後で、それぞれ89.5、84.2、61.1、82.4及び62.5%でした。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<sup>\*2</sup>が認められました。

◆ 創傷の完全閉鎖<sup>\*2</sup> [対象：継続患者]

試験名	完全閉鎖患者数/継続患者数 (%)						
	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 <sup>*2</sup>	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)

※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

## 8. 国内第Ⅲ相非盲検継続投与試験 (B-VEC-EX-02-JP試験)

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) [承認時評価資料]

### 試験概要

試験デザイン	多施設共同 (国内2施設)、非盲検継続投与 (OLE)
目的	<p><b>主要目的</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>バイジュベックゲル (一般名：ベレマゲン ゲベルパベク) 投与6ヵ月後の創傷の完全閉鎖<sup>*1</sup>を評価すること。</li> </ul> <p><b>副次目的</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>バイジュベックゲル投与3ヵ月後の創傷の完全閉鎖<sup>*2</sup>を評価すること。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul> <p><b>探索的目的</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>6、9及び12ヵ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。</li> <li>単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1: herpes simplex virus type 1) 及びⅦ型コラーゲン (COL7: Type VII collagen) 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。</li> <li>9及び12ヵ月後における一次創傷閉鎖の持続性を評価すること。</li> <li>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の平均変化を評価すること。</li> <li>26週時及び試験最終診察時の治療の満足度 (TSQM-9: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) スコアを評価すること。</li> </ul> <p><small>※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</small></p> <p><small>※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</small></p>
対象	日本人栄養障害型表皮水疱症 (DEB: dystrophic epidermolysis bullosa) 患者5例 [安全性解析対象集団: 5例、PP (per-protocol) 集団: 4例] [小児 (13~18歳): 2例 / 19歳以上: 3例]
主な選択基準・除外基準	<p><b>主な選択基準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>EBの臨床診断を有する</li> <li>COL7A1を含む遺伝学的検査によるDEB診断が確定している [顕性 (優性、D: dominant) DEB又は潜性 (劣性、R: recessive) DEB]</li> <li>インフォームド・コンセント時に生後2ヵ月以上</li> <li>少なくとも1つの一次創傷 (20~40cm<sup>2</sup>未満) があり、以下の基準を満たすこと： <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul> </li> </ol> <p><b>主な除外基準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>一次創傷に皮膚移植又はメッシュ皮膚移植の併用 (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)</li> <li>過去3ヵ月以内に介入的遺伝子治療臨床試験に参加 (バイジュベックゲル投与を含まない)</li> <li>治療を受ける部位に扁平上皮癌 (SCC: squamous cell carcinoma) の現認又は既往歴</li> <li>第1週目に積極的な化学療法又は免疫抑制療法</li> </ol>

<p>試験方法</p>	<p>バイジュベックゲルを週1回最大投与量として、生後2ヵ月～3歳未満は<math>2.0 \times 10^9</math>PFU/週、3歳以上は<math>4.0 \times 10^9</math>PFU/週を52週間、局所投与した。創傷部が閉鎖するまで治療を受け、毎週、創傷のサイズに応じてバイジュベックゲル投与量を変え、シリンジを使用して、創傷全体（腱が露出している場合を除く）に約1cm×1cm（ホチキスの針の幅）のパターンで、液滴を等間隔に投与し、創傷より約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適用した上に、標準ケア用創傷被覆材を使用して創傷を被覆し、創傷は約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）以降は必要に応じて柔軟性が提供され、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。</p>
<p>創傷の選択</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・評価の対象となる一次創傷は、20～40cm<sup>2</sup>未満。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>
<p>評価項目</p>	<p><b>有効性</b>  <b>[主要評価項目]</b>          ・6ヵ月後における一次創傷の完全閉鎖*<sup>1</sup>  <b>[副次評価項目]</b>          ・3ヵ月後における一次創傷の完全閉鎖*<sup>2</sup>  <b>[探索的評価項目]</b>          ・9ヵ月及び12ヵ月後における一次創傷の完全閉鎖*<sup>3</sup>          ・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</p> <p><b>安全性</b>          ・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）</p> <p>*<sup>1</sup> 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          *<sup>2</sup> 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          *<sup>3</sup> 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</p>
<p>解析計画</p>	<p>正式な仮説検証は検討しなかった。</p>

6. 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<sup>2</sup>あたりの投与量は $2 \times 10^7$ PFU (10 $\mu$ 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 (ブランク形成単位：PFU)	1週あたりの最大液量 (mL) <sup>注)</sup>
3歳未満	$2 \times 10^9$	1
3歳以上	$4 \times 10^9$	2

注) 製剤とHPMCゲルを混合した後の液量

## ■ 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 19歳以上	2 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	顕性 (優性) 栄養障害型表皮水疱症 (DDEB)	0
	潜性 (劣性) 栄養障害型表皮水疱症 (RDEB)	5
一次創傷サイズ (cm <sup>2</sup> )	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 <sup>2</sup> 未満	2
	5~10cm <sup>2</sup> 未満 10~20cm <sup>2</sup>	2 1

### ● HSV-1に対する免疫反応 (安全性解析対象集団) [安全性評価項目]

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) <sup>※1</sup>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抗体陽性でした。26週目に採取された2例のうち、1例はPRNT<sub>50</sub>が1:320から1:640に変化し、1例は変化を示しませんでした。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ませんでした。

### ◆ 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 <sub>50</sub>
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PRNT<sub>50</sub>として報告

### ● COL7に対する免疫反応 (安全性解析対象集団) [安全性評価項目]

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IgG抗薬物抗体 (ADAs: anti-drug antibodies) についても評価しました。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、試験終了時まで血清陽転した患者はいませんでした。

◆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 <sup>*1</sup>
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

■安全性

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例でした。

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ませんでした。

MedDRA version 26.1

■有効性

●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<sup>\*1</sup>を評価したところ、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) では、全4例に完全 (100%) 閉鎖が認められました。また、副次評価項目である3ヵ月後 (8、10及び12週目のいずれかの時点) でも、全4例に完全 (100%) 閉鎖が認められました。探索的評価項目である9ヵ月後 (36、38及び40週目) 及び12ヵ月後 (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%) 閉鎖が認められました。

◆ベースライン時から3ヵ月及び6ヵ月後における一次創傷の完全閉鎖<sup>\*1</sup> (PP集団) [主要及び副次評価項目]

患者番号	ベースライン時	[副次評価項目]			[主要評価項目]		
		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ヵ月及び12ヵ月後における一次創傷の完全閉鎖<sup>\*1</sup> (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

貯蔵方法	(製剤・HPMCゲル)凍結(-15℃以下)
有効期間	(製剤・HPMCゲル)36ヵ月
承認番号	30700FZ100001000
承認年月	2025年7月
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	

### 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

#### 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

### 3. 形状、構造、成分、分量又は性質

#### 3.1 成分

本品は主成分等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、それぞれ下記成分を含有する。

製剤 (1バイアル表示量1mL<sup>(\*)</sup>)

成分	含量	
主成分	ベレマゲン ゲペルパペク	5×10 <sup>9</sup> 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認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<sup>(\*)</sup>)

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認するために過量充填されている。

#### 3.2 性状

項目	製剤	HPMCゲル
性状	無色～黄色の乳白光の液	無色透明な粘性の溶液
pH	6.9～7.4	6.9～7.3

### 4. 効能、効果又は性能

#### 栄養障害型表皮水疱症

### 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。

### 6. 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<sup>2</sup>あたりの投与量は2×10<sup>9</sup> 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) <sup>(*)</sup>
3歳未満	2×10 <sup>9</sup>	1
3歳以上	4×10 <sup>9</sup>	2

注) 製剤とHPMCゲルを混合した後の液量

### 7. 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。

### 8. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 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。

- 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。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 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。

#### 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。

#### 9.7 小児等

6ヵ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

### 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。

#### 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

### 14. 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±5℃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。

### 15. その他の注意

#### 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。

#### 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]

### 21. 承認条件及び期限

21.1 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。

21.2 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。

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

### ●詳細は電子添文をご参照ください。

2025年7月作成 (第1版)

#### 電子添文の改訂に十分ご留意ください。

専用アプリ「添ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を開覧できます。



選任外国製造再生医療等製品製造販売業者 (文献請求先及び問い合わせ先)

## Krystal Biotech Japan株式会社

〒105-6923 東京都港区虎ノ門4-1-1 神谷町トラストタワー

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)

営業時間: 月曜日から金曜日 9:00～17:30 (土・日・祝日・会社休業日除く)

電話番号: 0120-000-591