

承認番号	30700FZI00001000
販売開始	

ウイルスベクター製品
ベレマゲン ゲペルパベク

再生医療等製品 **バイジュベック[®]ゲル**
Vyjuvek[®] Gel

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

3. 形状、構造、成分、分量又は本質

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^{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。

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1cm²あたりの投与量は2×10⁹PFU（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

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。

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。

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

皮膚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、 $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 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。

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]

16. 体内動態

16.1 分布¹⁾

栄養障害型表皮水疱症患者19例の創傷部位に本品 $1.6\times 10^9\sim 3.2\times 10^9\text{PFU/週}$ を26週間、週1回塗布したときの血液中の本品ベクターDNA濃度は、26週間時点（1例は24週）ですべての検体で検出限界値未満であった（外国人データ）。

16.2 排出¹⁾

栄養障害型表皮水疱症患者25例の創傷部位に本品 $1.6\times 10^9\sim 3.2\times 10^9\text{PFU/週}$ を26週間、週1回塗布したときの尿検体中の本品のベクターDNA濃度は、26週間（1例は24週）時点で、1例で低濃度（ $3.15\times 10^4\text{copies/mL}$ ）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本品のベクター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 $10^2\sim 10^7\text{copies/qPCR reaction}$ 、創傷被覆材スワブ713検体のうち483検体で $10^2\sim 10^8\text{copies/qPCR reaction}$ 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（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅲ相比較試験（B-VEC-03試験）¹²⁾

遺伝子検査により栄養障害型表皮水疱症と確定診断された6ヵ月齢以上の患者31例を対象として、本品の有効性及び安全性を評価することを目的としたプラセボ対照患者内無作為化二重盲比較試験を実施した。各患者において、大きさと同様で、同じ解剖学的部位に位置する、対となる2つの創傷（一次創傷）が選択され、一次創傷のペアに本品又はプラセボが無作為に割り付けられた。また、一次創傷のペアに加えて、治験責任医師により最大4つの創傷（二次創傷）が選択され、非盲検下で本品を週1回塗布することとされた。一次創傷のペア及び二次創傷における本品の用量は下表のとおりであり、ベースライン時の創傷面積に基づき決定された。

B-VEC-03試験における1創傷あたりの本品の用量

患者の創傷面積（ cm^2 ）	用量（PFU）
20未満	4×10^8
20以上40未満	8×10^8
40以上60以下	1.2×10^9

また、年齢に基づき1週あたりの最大用量は下表のとおり設定され、二次創傷への投与は1週あたりの最大用量から一次創傷のペアに投与された用量を差し引いた分を塗布することとされ、一次創傷のペア及び二次創傷に投与される用量の合計が1週あたりの最大用量を超えないこととされた。

B-VEC-03試験における1週あたりの最大用量

年齢	1週あたりの最大用量（PFU）
6ヵ月以上3歳未満	1.6×10^9
3歳以上6歳未満	2.4×10^9
6歳以上	3.2×10^9

有効性について、主要評価項目である、初回投与後6ヵ月における完全治癒した一次創傷の割合（初回投与後22及び24週又は24及び26週の2回のvisitで連続して完全閉鎖^{注1)}と判断された割合）について、本品投与創傷とプラセボ投与創傷の間に統計的に有意な差が認められた。

本品初回投与後6ヵ月における完全治癒した一次創傷の割合

本品投与創傷 (31例)	プラセボ投与創傷 (31例)	群間差 [95%信頼区間] 両側p値*1
67.4%	21.6%	45.8% [23.6, 68.0] 0.0019

欠測例については、多重補完法を用いた。

*1：有意水準両側5%、McNemar検定

安全性について、有害事象は18/31例（58.1%）に認められた。

17. 1. 2 海外第Ⅲ相試験（B-VEC-EX-02試験）³⁾

B-VEC-03試験に参加した患者（継続患者）24例、及び海外第Ⅲ相試験に参加していない、遺伝子検査により栄養障害型表皮水疱症と確定診断された患者（新規患者）23例、計47例を対象として、本品の有効性及び安全性を評価することを目的とした非盲検非対照長期継続投与試験を実施した。各患者において、創傷閉鎖の評価のために創傷が選択され、本品を週1回塗布することとされた。本品の用量は下表のとおりであり、投与ごとに各創傷の創傷面積に応じて投与量を変更することとされた。

B-VEC-EX-02試験における1創傷あたりの本品の用量

患者の創傷面積（cm ² ）	用量（PFU）	投与液量（mL）
20未満	4×10 ⁸	0.2
20以上40未満	8×10 ⁸	0.4
40以上60以下	1.2×10 ⁹	0.6

また、年齢に基づき1週あたりの最大用量は下表のとおり設定され、各創傷に塗布する本品の用量の合計が1週あたりの最大用量を超えないこととされた。

B-VEC-EX-02試験における1週あたりの最大用量

年齢	1週あたりの最大用量（PFU）
3歳未満	2.0×10 ⁹
3歳以上	4.0×10 ⁹

有効性について、継続患者24例のうち、創傷の評価のためのvisitの不足により有効性評価が困難であった5例を除く19例において、B-VEC-03試験の3ヵ月後及び6ヵ月後で観察された割合と同程度の長期間の奏効維持が認められた。

継続患者における一次創傷の完全閉鎖^{注1)}率の推移

評価時期*1	B-VEC-03試験		B-VEC-EX-02試験				
	3ヵ月	6ヵ月	1週間	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月
完全閉鎖率 (完全閉鎖した創傷数/ 評価対象創傷数)	68.4% (13/19)	73.7% (14/19)	89.5% (17/19)	84.2% (16/19)	61.1% (11/18)	82.4% (14/17)	62.5% (10/16)

*1：各試験での初回投与からの期間

安全性について、有害事象は35/47例（74.5%）に認められ、その内訳は、継続患者17/24例（70.8%）、新規患者18/23例（78.3%）であった。

17. 1. 3 国内第Ⅲ相試験（B-VEC-EX-02-JP試験）⁴⁾

遺伝子検査により栄養障害型表皮水疱症と確定診断された2ヵ月齢以上の日本人の栄養障害型表皮水疱症患者5例を対象に、本品の有効性及び安全性を評価することを目的とした非盲検非対照試験を実施した。各患者において、創傷閉鎖の評価のために一次創傷及び治験責任医師により最大6つの二次創傷が選択され、本品の初回投与から26週までは本品を週1回塗布することとされた。26週以降は、36、38、40、48、50及び52週では来院し本品を塗布することとされ、それ以外のvisitについては来院日を変更することが許容された。本品の用量はB-VEC-EX-02試験と同様であり、投与ごとに各創傷の創傷面積に応じて投与量を変更することとされた。また、年齢に基づき1週あたりの最大用量は下表のとおり設定され、二次創傷への投与は1週あたりの最大用量から一次創傷に投与された用量を差し引いた分を塗布することとされ、一次創傷及び二次創傷に投与される用量の合計が1週あ

りの最大用量を超えないこととされた。

B-VEC-EX-02-JP試験における1週あたりの最大用量

年齢	1週あたりの最大用量（PFU）
2ヵ月以上3歳未満	2.0×10 ⁹
3歳以上	4.0×10 ⁹

有効性について、本品の初回投与後8週で治験を中止した1例（同意撤回）を除く有効性解析対象集団である4例において、主要評価項目である、本品投与後6ヵ月時点における一次創傷の完全閉鎖^{注1)}率（本品の初回投与後22、24又は26週のいずれかの時点で完全閉鎖と判断された割合）は100%であった。

安全性について、有害事象は4/5例（80.0%）に認められた。

注1) B-VEC-03試験、B-VEC-EX-02試験及びB-VEC-EX-02-JP試験においては、創傷表面積がベースラインから100%減少し、排液のない皮膚の再上皮化が認められた場合を「完全閉鎖」、2回のvisitで連続して完全閉鎖と判断された場合を「完全治癒」と定義された。

18. 原理・メカニズム

18.1 作用機序

皮膚の創部に投与された本品は、患者のケラチノサイト及び線維芽細胞に感染し、ヒトⅦ型コラーゲン（COL7）タンパク質を効率的に発現することで、栄養障害型表皮水疱症に対する作用を示すと考えられている。なお、本品に搭載された遺伝子発現構成体は、標的細胞の染色体に組み込まれることなくエピソードとして核内に存在し、COL7タンパク質が発現する。

19. 貯蔵方法及び有効期間等

19.1 貯蔵方法

	条件
製剤	凍結（-15℃以下）
HPMCゲル	凍結（-15℃以下）

19.2 有効期間

	期間
製剤	36ヵ月
HPMCゲル	36ヵ月

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。

22. 主要文献

- 社内資料：海外第Ⅲ相試験（B-VEC-03試験）（CTD2.7.6.3）
- Guide S, et al. : N Engl J Med. 2022 ; 387 (24) : 2211-2219
- 社内資料：海外第Ⅲ相継続投与試験（B-VEC-EX-02試験）（CTD2.7.6.4）
- 社内資料：国内第Ⅲ相継続投与試験（B-VEC-EX-02-JP試験）（CTD2.7.6.5）

23. 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

24. 製造販売業者等

24.1 選任外国製造再生医療等製品製造販売業者

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

24.2 外国製造再生医療等製品特例承認取得者

Krystal Biotech, Inc.（米国）