

総合製品情報概要

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

薬価基準収載

Vyjuvek[®] 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。

目 次

1. 開発の経緯	3
2. バイジュベックゲルの特徴	4
3. 製品情報	5
1. 警告	5
2. 禁忌・禁止	5
3. 形状、構造、成分、分量又は本質	5
4. 効能、効果又は性能	6
5. 効能、効果又は性能に関連する注意	6
6. 用法及び用量又は使用方法	6
7. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意	6
8. 重要な基本的注意	6
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	7
11. 副作用・不具合	7
14. 適用上の注意	7
15. その他の注意	8
4. 臨床成績	9
(1) 主な臨床成績	9
(2) 海外第Ⅰ/Ⅱ相非盲検比較試験 (KB103-001試験) (海外データ)	10
(3) 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)	18
(4) 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)	33
(5) 国内第Ⅲ相非盲検継続投与試験 (B-VEC-EX-02-JP試験)	52
(6) 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]) (海外データ)	68
(7) 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)	73
(8) 有害事象の全体像 (海外データ)	77
5. 原理・メカニズム	78
6. 体内動態	79
(1) 生体内分布 [海外第Ⅲ相試験 (B-VEC-03 [GEM-3] 試験)] (外国人データ)	79
(2) 排出 [海外第Ⅲ相試験 (B-VEC-03 [GEM-3] 試験)] (外国人データ)	79
7. 効能、効果又は性能を裏付ける試験	80
(1) 臨床薬理試験	80
(2) 非臨床試験	85
8. 安全性試験	93
(1) 一般毒性試験	93
(2) 安全性薬理試験	94
9. 貯蔵方法及び有効期間等	95
(1) 貯蔵方法	95
(2) 有効期間	95
(3) 安定性	95
10. 関連情報	96
〔承認番号、承認年月、薬価基準収載年月、販売開始年月、再審査期間満了年月、承認条件及び期限〕	
11. 主要文献	96
12. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (資料請求先を含む)	98

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ます。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ます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「キンドラー症候群」の4大病型に分類されます。

栄養障害型表皮水疱症 (DEB: dystrophic epidermolysis bullosa) は、Ⅶ型コラーゲン α 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^{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)、水疱に続発する瘢痕化及び稗粒腫形成が特徴です^{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 (COL7: type Ⅶ collagen) 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。

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ます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) です。局所投与により、皮膚における機能的なCOL7の発現を促進します。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ます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) で承認されています (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]。

2. バイジュベックゲルの特徴

1

バイジュベックゲルは、「栄養障害型表皮水疱症 (DEB : dystrophic epidermolysis bullosa)」を効能、効果又は性能とする再生医療等製品 (遺伝子治療用製品) で、週1回、約1cm×1cmの格子状になるように創傷に滴下します。

2

ヒトⅦ型コラーゲンα1鎖 (COL7A1) をコードする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であり、投与することで完全長Ⅶ型コラーゲン (COL7) を産生し、係留線維 (アンカリングフィブリル) を形成します。

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ibroblast) の核内に移行し、ヒトCOL7を効率的に発現します。なお、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します。 (P.78参照)

3

潜在性 (劣性) DEB (RDEB : recessive DEB) 患者にバイジュベックゲルを投与したところ、ヒトCOL7の発現及び係留線維 (アンカリングフィブリル) の形成が認められました。

RDEB患者12例を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (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の発現及び係留線維 (アンカリングフィブリル) の形成が認められました。 (P.80～84参照)

4

DEB患者において、6ヵ月後の創傷の完全治癒率はプラセボ群と比較して有意差が認められました。

DEB患者31例を対象とした海外第Ⅲ相試験 (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ました (p=0.0019、正確McNemar検定、検証的な解析結果)。 (P.22参照)

5

日本人のDEB患者における、6ヵ月後の一次創傷の完全閉鎖は、評価された全4例に認められました。

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例に認められました。 (P.54参照)

6

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ます。なお、詳細は電子添文の副作用・不具合の項及び本総合製品情報概要の各臨床成績における安全性に関する結果をご参照ください。

※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%閉鎖したと定義し、排液のない皮膚の再上皮化と規定した

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2×10⁷PFU (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

3. 製品情報

2026年6月改訂(第3版) 電子添文に基づき作成

1. 警告

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. 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^{※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^{※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。

製品情報

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 2×10^7 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 (ブランク形成単位: 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、 $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 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。

製品情報

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]

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取り、最新の電子添文等を閲覧することができます。



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1cm²あたりの投与量は2×10⁷PFU (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

4. 臨床成績

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。

(1) 主な臨床成績

試験名／試験番号 等	目的	試験デザイン	登録例数／年齢	治療
海外第Ⅰ/Ⅱ相 非盲検比較 (KB103-001)	バイジュベックゲルの安全性の評価、疾患の分子矯正の実証、創傷が完全に閉鎖した割合を評価する	単施設（米国）、非盲検、患者内無作為化、プラセボ対照	潜性（劣性）DEB患者12例 ^{*1} ／10～35歳	バイジュベックゲル又はプラセボ 創傷面積20cm ² 以下あたり：1×10 ⁸ ～1.2×10 ⁹ PFU（用量は試験段階により異なる） 局所投与／最大約12週間
海外第Ⅲ相 二重盲検比較 (B-VEC-03 [GEM-3])	標準治療に加えてバイジュベックゲルの局所投与により、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	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	小児、青年、成人のDEB患者31例 ^{*2} ／1～44歳（うち18歳以下：19例）	バイジュベックゲル又はプラセボ 〈1週間の最大投与量〉 ・生後6ヵ月～3歳未満： 1.6×10 ⁹ PFU/週 ・3歳～6歳未満： 2.4×10 ⁹ PFU/週 ・6歳以上： 3.2×10 ⁹ PFU/週 〈単位投与量：創傷面積に基づく〉 ・20cm ² 未満： 4×10 ⁸ PFU/創傷 ・20～40cm ² 未満： 8×10 ⁸ PFU/創傷 ・40～60cm ² ： 1.2×10 ⁹ PFU/創傷 週1回／局所投与／約26週間
海外第Ⅲ相非盲検 継続投与（OLE） (B-VEC-EX-02)	バイジュベックゲル投与中の安全性を評価する	多施設共同（米国5施設）、非盲検継続	B-VEC-03（GEM-3）試験終了DEB患者及び新規DEB患者47例（継続：24例、新規：23例）／0.5～45.9歳（18歳以下：26例）	バイジュベックゲル 〈1週間の最大投与量〉 10 ⁹ PFU/mL（3歳未満は半量） 局所投与／最長112週間
国内第Ⅲ相非盲検 継続投与（OLE） (B-VEC-EX-02-JP)	6ヵ月後の創傷治癒（バイジュベックゲル投与による一次創傷の完全閉鎖と定義）を評価する	多施設共同（国内2施設）、非盲検継続	日本人DEB患者5例／12.8～68.6歳	バイジュベックゲル ・生後2ヵ月～3歳未満： 2.0×10 ⁹ PFU/週 ・3歳以上： 4.0×10 ⁹ PFU/週 週1回／局所投与／最長52週間
海外ヒューマン・ファクター検証 (B-VEC-EX-02 [PRO-HF-01])	バイジュベックゲルの在宅投与の検証	単施設（米国）、非盲検	21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
海外ヒューマン・ファクター検証 (B-VEC-EX-02 [PRO-HF-02])	バイジュベックゲルの在宅投与の検証	単施設（米国）、非盲検	医療従事者（医師、医師助手、正看護師など） 〈グループA：17例、グループB：18例〉患者／介護者〈14例〉	模擬バイジュベックゲル 創傷面積に応じた用量

※1 9例登録し、約3ヵ月のウォッシュアウト期間後に、次相に別の創傷で再登録した3例を含む

※2 少なくとも1年以上前に、KB103-001試験で別の創傷を治療された5例を含む

開発の経緯

バイジュベックゲルの特徴

製品情報

臨床成績

原理・メカニズム

体内動態

効能・効果又は性能を裏付ける試験

安全性試験

貯蔵方法及び有効期間等

関連情報／主要文献

製造販売業者の氏名又は住所

臨床成績

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。

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

7) 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。)
8) 社内資料：海外第I/II相試験 (KB103-001 試験) [承認時評価資料]

1) 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	主要目的： ・ プラセボと比較したバイジュベックゲル（一般名：ベレマゲン ゲベルパペフ）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 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（ベースライン時から90%以下に減少）するまでの期間			
対象	潜性（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 ^{*4} 、02 ^{*5}] 小児2例 [03 ^{*4} 、04 ^{*4}]	小児2例 [05 ^{*4} 、06 ^{*4}] 成人3例 [07、08、09 ^{*4}]	小児1例 [10 ^{*6}]
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
※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 ※5 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） ※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）				
主な選択基準・除外基準	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（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] 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 選択基準・ 除外基準	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 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、ウェスタンブロット法、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) 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. 試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^{※7}クリーム) に対する過敏症 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 11. 過去に遺伝子治療や細胞治療の試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. 試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 ※7 本邦ではプロピロ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。 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.10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。

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2×10⁷PFU (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) ^{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

開発の経緯

バイジュベックゲルの特徴

製品情報

臨床成績

原理・メカニズム

体内動態

効能・効果又は性能を裏付ける試験

安全性試験

貯蔵方法及び有効期間等

関連情報／主要文献

製造販売業者の氏名又は住所

臨床成績

開発の経緯 バイジュベックゲルの特徴 製品情報 臨床成績 原理メカニズム 体内動態 性能を裏付ける試験 安全性試験 貯蔵方法及び有効期間等 関連情報／主要文献 製造販売業者の氏名又は名称及び住所	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] - 創傷閉鎖期間^{*1} - 創傷面積のベースライン時からの変化 - 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) 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^{*2}の割合 - 創傷完全閉鎖までの時間^{*3} - 創傷閉鎖期間^{*1} - 創傷面積のベースライン時からの変化 [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 : Investigator's Global Assessment) スコアのベースラインからの変化 - 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 [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)
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 (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 - 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 主要解析 (ITT集団) - 創傷の完全閉鎖^{*2}：DEB創傷部位の創傷がベースライン時から完全閉鎖^{*2}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^{*4}。 - 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^{*1}：投与別にlog-rank検定を用いて比較した。 - 創傷面積のベースライン時からの変化：投与別にWilcoxonの順位和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

※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^{*1}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

2) 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)
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 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)

COL7: VII型コラーゲン、NC: 非コラーゲン

※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

3) 薬力学的評価項目

[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]

「免疫蛍光法 (IF) によるCOL7の解析」及び「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」については、「7. 効能、効果又は性能を裏付ける試験」の (1) 臨床薬理試験 (P.80~84) をご参照ください。

臨床成績

4) 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ました ($p < 0.0001$ 、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}	p値 ^{※2} (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

5) 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^{※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

6) 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ました ($p = 0.0009$ 、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

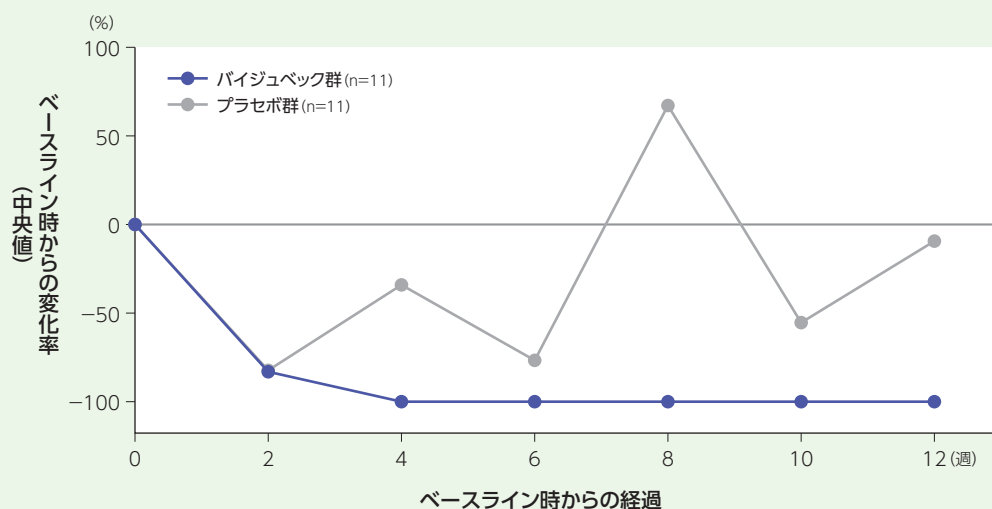
7) 創傷面積のベースライン時からの変化 (ITT集団)

【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】

ベースライン時からの創傷面積変化率 (中央値) は下図のように推移しました。

4、8、10及び12週目において、バイジュベック群ではいずれも-100.00%、プラセボ群では-33.74%、67.74%、-54.91%及び-9.16%で、両群間に統計学的な有意差が認められました (Wilcoxonの順位和検定、多重性の調整なし)。

◆ 創傷面積のベースライン時からの変化 (ITT集団)



	ベースライン時からの創傷面積変化率 (中央値、%)						
	ベースライン時	2週目	4週目	6週目	8週目	10週目	12週目
バイジュベック群 (n=11)	0	-82.57	-100.00	-100.00	-100.00	-100.00	-100.00
プラセボ群 (n=11)	0	-81.93	-33.74	-76.83	67.74	-54.91	-9.16
p値 (多重性の調整なし)	—	0.298	0.004	0.071	0.002	0.015	0.020

※ Wilcoxonの順位和検定

臨床成績

8) 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^{※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例でした。

◆ 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

9) 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	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)

10) 安全性 (安全性解析対象集団)

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

開発の経緯

バイジューベックゲル
の特徴

製品情報

臨床成績

原理・メカニズム

体内動態

効能、効果又は
性能を裏付ける試験

安全性試験

貯蔵方法及び
有効期間等

関連情報／
主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

臨床成績

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。

(3) 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)}

9) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (B-VEC-03 試験) [承認時評価資料]

10) 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。)

1) 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	主要目的 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ヵ月以上のDEB患者31例 (18歳以下: 19例 / 19歳以上: 12例)
主な選択基準・除外基準	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ヵ月以上 - 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 [顕性 (優性、D: dominant) DEB又は潜性 (劣性、R: recessive) DEB] - 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ヵ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ヵ月～3歳未満 : 1.6×10^9 PFU/週 ・3歳～6歳未満 : 2.4×10^9 PFU/週 ・6歳以上 : 3.2×10^9 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 : 4×10^8 PFU/創傷 ・20～40cm²未満 : 8×10^8 PFU/創傷 ・40～60cm² : 1.2×10^9 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ヵ月以上 ■ 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^{※3} 患者内無作為化(1:1) 二重盲検 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) 二次創傷 (各患者最大4カ所まで) バイジュベック群 (非盲検・残りの週投与量) 安全性追跡調査(30日間) 海外第Ⅲ相OLE試験 B-VEC-EX-02 3ヵ月後 6ヵ月後 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)の創傷の完全治癒^{※4}率 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^{※4}率 ※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)
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越えないようにした。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。

臨床成績

開発の経緯 の特徴 バイジュベックゲル 製品情報	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^{*4}率 (ITT: intent-to-treat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^{*4}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] ※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)
臨床成績 原理メカニズム 体内動態 性能を裏付ける試験 安全性試験 貯蔵方法及び有効期間等 関連情報／ 氏名又は名称及び住所	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 (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 ・ 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。 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。

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2×10⁷PFU (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

2) 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 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 20～40cm ² 未満 40～60cm ²	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)	15.6±12.1 10.4(2.3, 51.5)
	n(%)	
	20cm ² 未満 20～40cm ² 未満 40～60cm ²	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

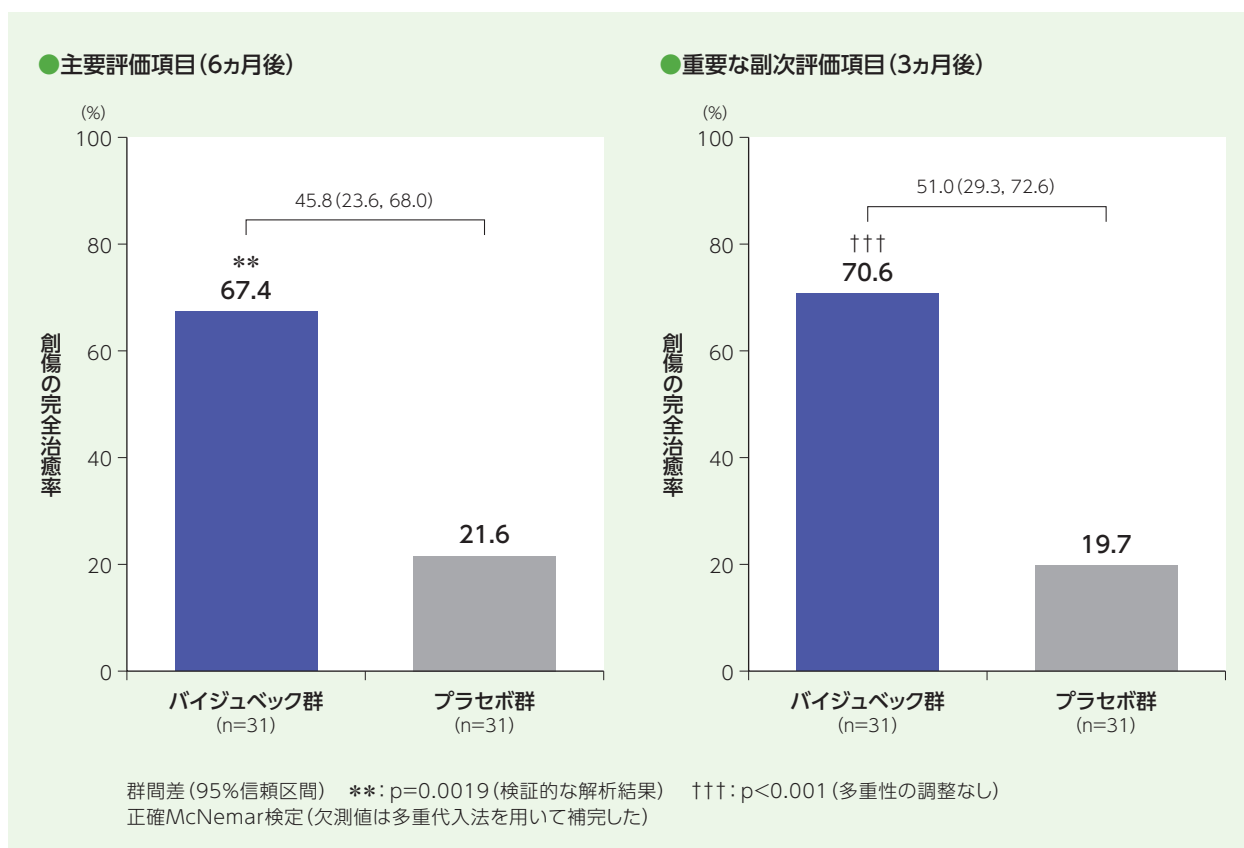
臨床成績

3) 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^{※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^{※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

4) 個々の患者の有効性 (創傷の完全治癒)

① 3ヵ月後 (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した。

◆ 個々の患者の有効性 (創傷の完全治癒^{*1}) : 3ヵ月後

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
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)

臨床成績

②6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した。

◆個々の患者の有効性(創傷の完全治癒^{*1}):6ヵ月後

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
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)

5) 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、下表のとおりでした。

◆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

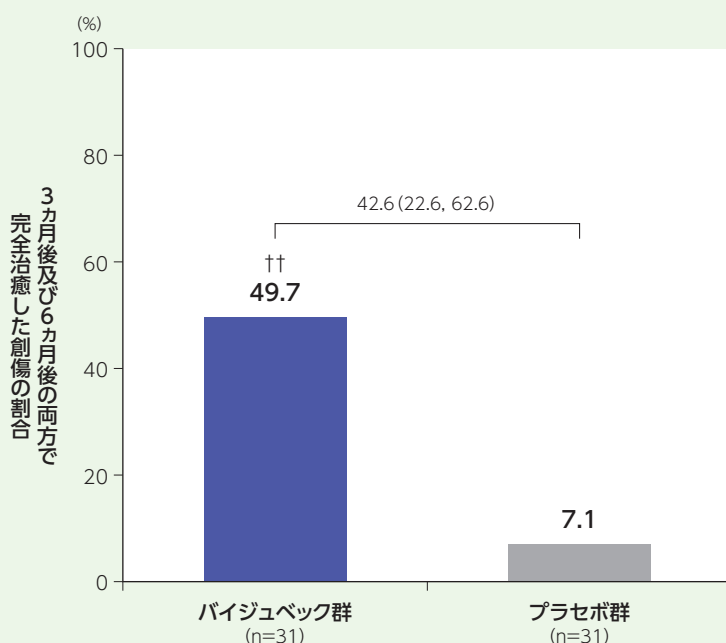
臨床成績

事前に規定された評価項目ではありませんが、審査過程で医薬品医療機器総合機構により評価され、審査報告書に記載されているため掲載します。

6) 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ました (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)



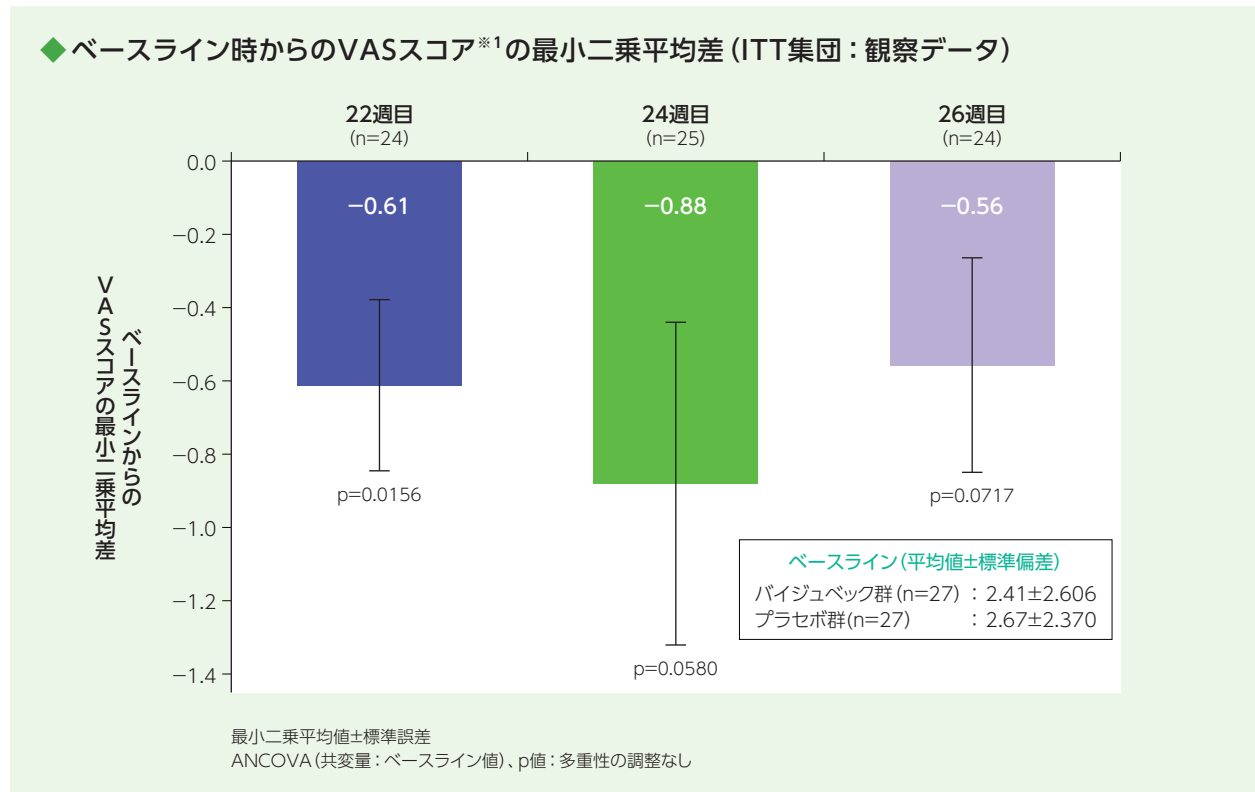
※1 2週間間隔の少なくとも2回連続した評価時点で創傷が完全に閉鎖していることと定義

※2 最初の創傷部位が完全 (100%) 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)

7) 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]

①VAS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

②FLACC-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でした。

◆ 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

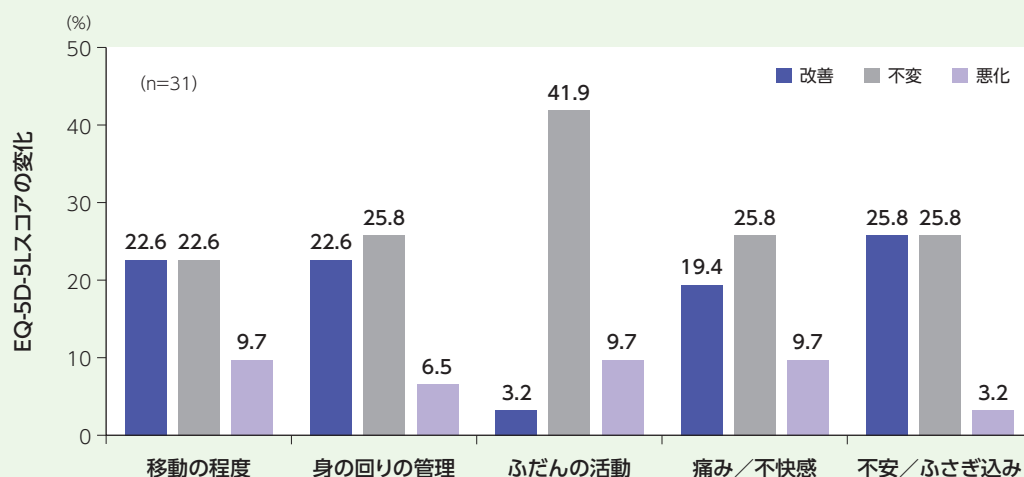
臨床成績

8) 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^{※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」は22.6% (7/31例)、「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^{※1}の変化 (ITT集団)

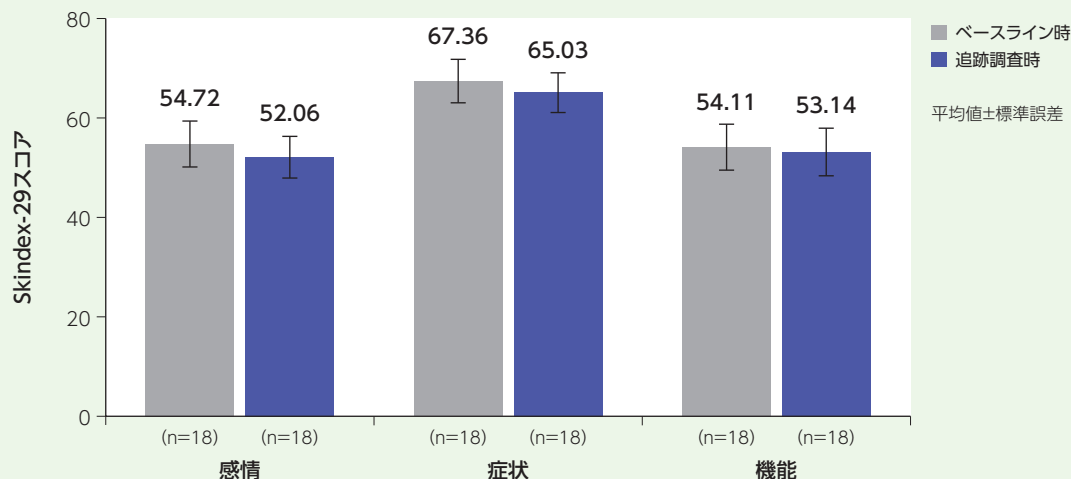


※1 EuroQolグループにより開発された標準化された健康状態の測定法で、臨床的及び経済的評価のための簡便で一般的な健康状態を測定した

②Skindex-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、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^{※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

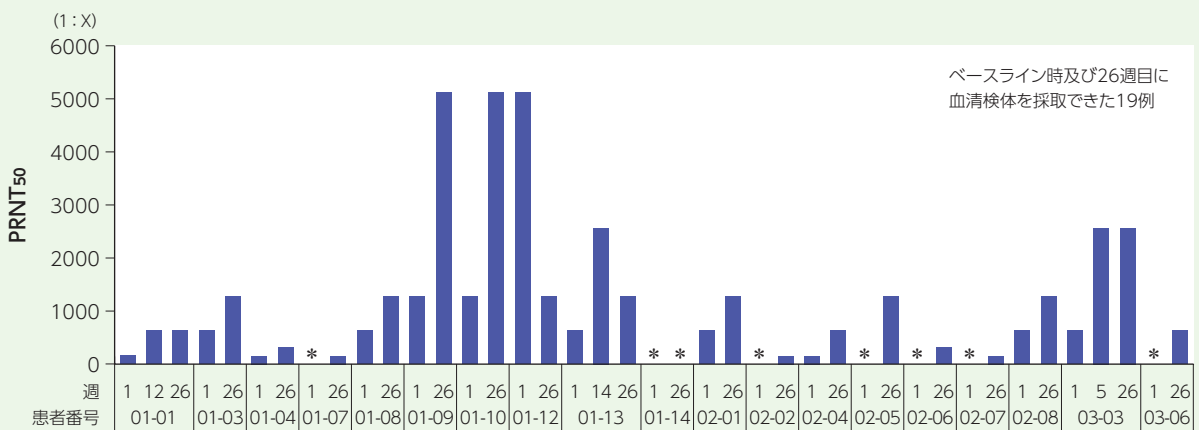
一部、事後解析データですが、有効性の根拠となるデータのため掲載しました。

9) 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) ※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※²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

◆ 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集) 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、治癒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

臨床成績

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。

10) 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^{※1}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 ^{※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
	26	陽性			
01-14	1	陰性			
	26	陰性			

※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

◆ 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	—	

※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

11) 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 (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。

◆ 副作用及び有害事象一覧 (安全性解析対象集団)

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)

臨床成績

有害事象名	安全性解析対象集団 (n=31)、 n (%)
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)
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

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。

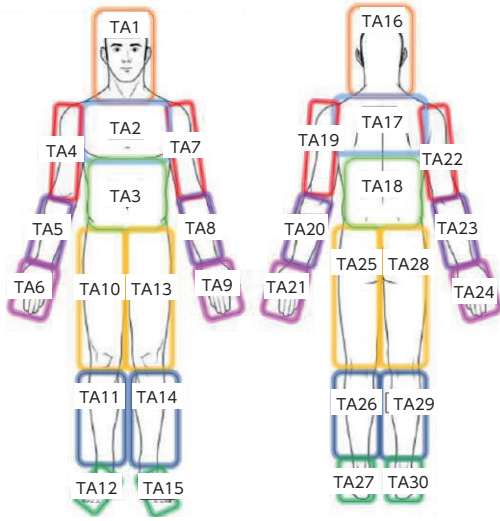
(4) 海外第Ⅲ相非盲検継続投与試験 (B-VEC-EX-02試験) (海外データ) ¹¹⁾

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) [承認時評価資料]

1) 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	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：ペレマゲン 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。 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。 ・ 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。
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	主な選択基準 1. DEB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 [顕性 (優性、D: dominant) DEB又は潜性 (劣性、R: recessive) DEB] 主な除外基準 1. 皮膚移植又はメッシュ皮膚移植の同時実施 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)

臨床成績

試験方法	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10⁹PFU/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 
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。	

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2×10⁷PFU (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

2) 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)
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 3歳以上	1 (4.2) 23 (95.8)	4 (17.4) 19 (82.6)	5 (10.6) 42 (89.4)
	n (%) 生後6ヵ月以下 6ヵ月超～3歳 4～6歳 7～12歳 13～18歳 19歳以上	0 (0.0) 1 (4.2) 3 (12.5) 5 (20.8) 4 (16.7) 11 (45.8)	1 (4.3) 3 (13.0) 1 (4.3) 4 (17.4) 4 (17.4) 10 (43.5)	1 (2.1) 4 (8.5) 4 (8.5) 9 (19.1) 8 (17.0) 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)

開発の経緯

バイジューベックゲル
の特徴

製品情報

臨床成績

原理・メカニズム

体内動態

効能・効果又は
性能を裏付ける試験

安全性試験

貯蔵方法及び
有効期間等関連情報／
主要文献製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

臨床成績

3) 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)

4) 安全性 (安全性解析対象集団)

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。

主な有害事象 (全体で5%以上発現) は、下表のとおりでした。

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、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ませんでした。

◆ 副作用及び主な有害事象 (全体で発現率5%以上) 一覧

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

臨床成績

5) 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^{※2}が認められました。

◆ 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]

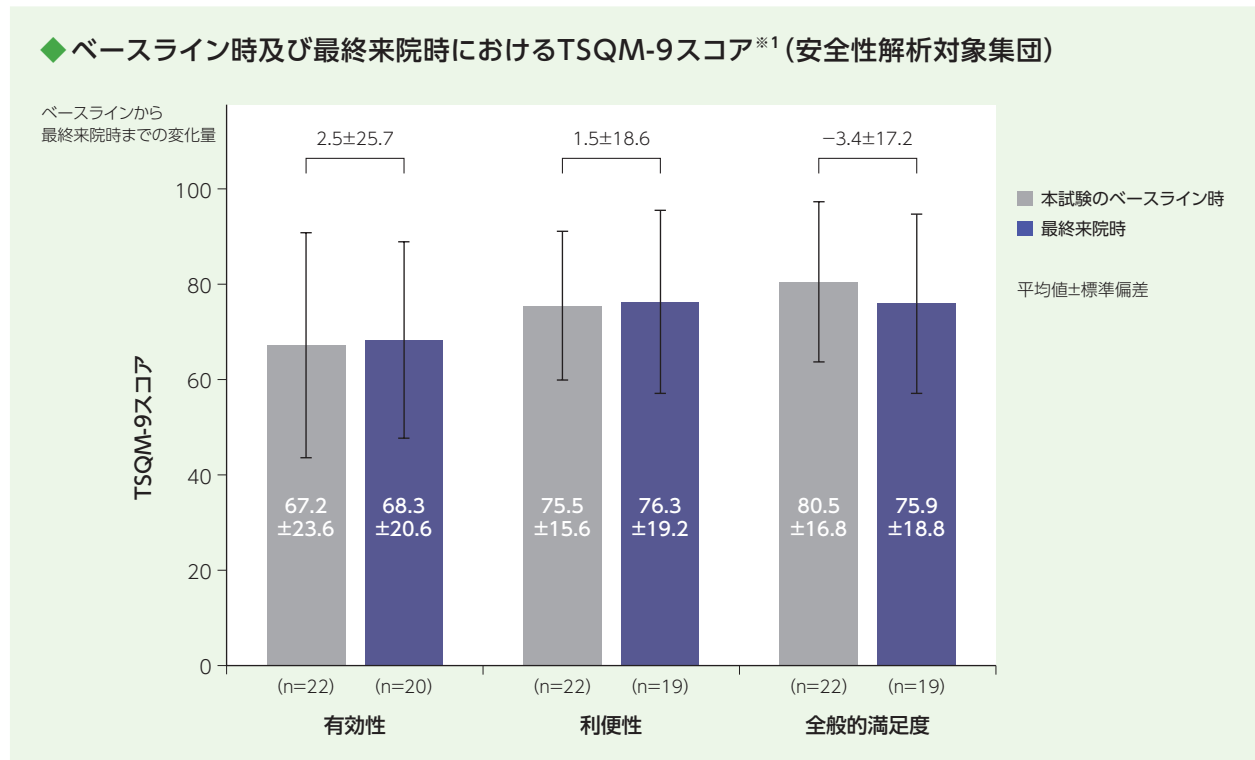
患者番号	B-VEC-03 (GEM-3) 試験		B-VEC-EX-02試験				
	3ヵ月後	6ヵ月後	1週目	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後
01-01	開放	開放	開放	開放	開放	開放	開放
01-02	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖
01-03	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖
01-04	100%閉鎖	開放	100%閉鎖	100%閉鎖	欠測	欠測	欠測
01-06	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%閉鎖	100%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

6) 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^{※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でした。



※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)

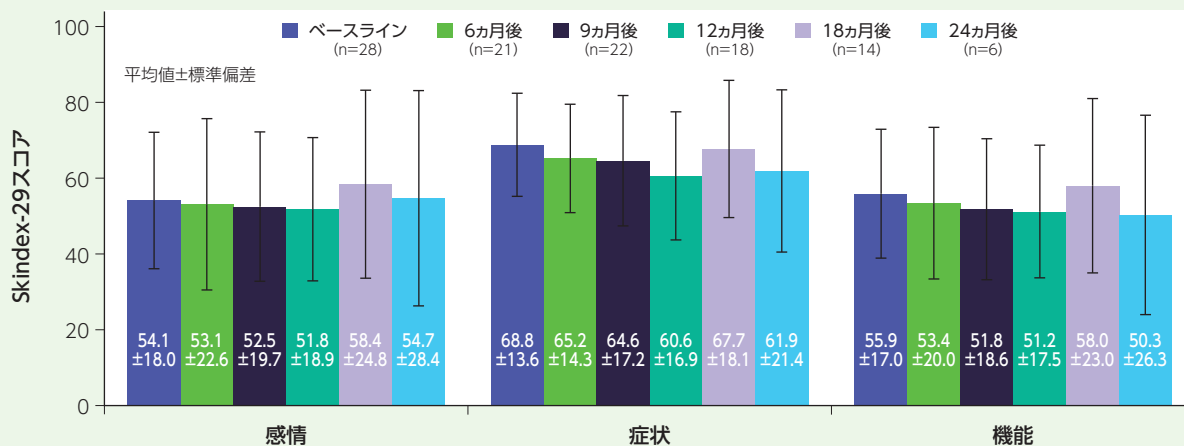
臨床成績

7) 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^{※1}で評価したところ、以下のとおりでした。

◆ Skindex-29スコア^{※1}の経時的変化 (安全性解析対象集団)



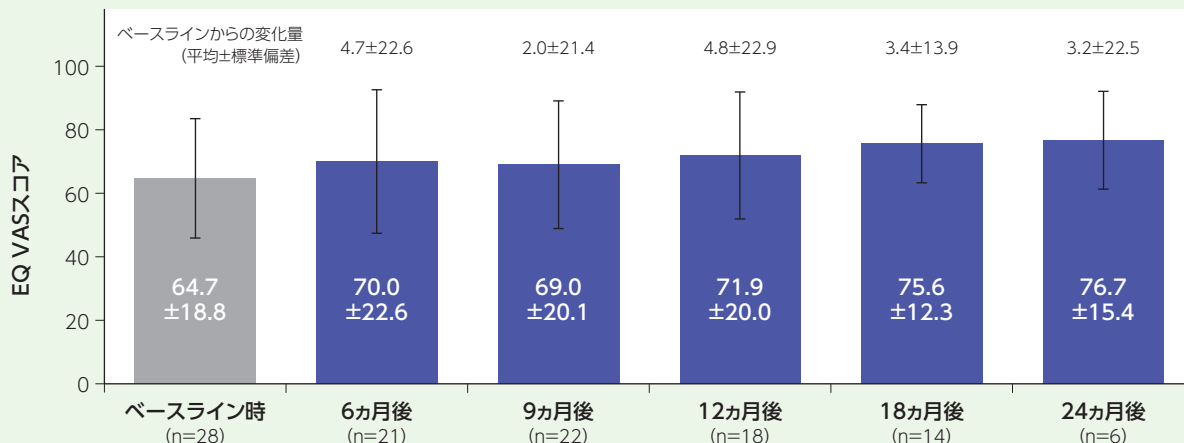
※1 3つの領域で計29項目 (感情10項目、症状7項目、機能12項目) から構成される皮膚特有の健康関連QOL指標を、100の線形尺度に変換して、0「影響なし」～100「影響は常に経験する」を記入して評価した。点数が低ければ低いほど、障害が少ないことを示す

8) 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^{※1}で評価したところ、以下のとおりでした。

◆ 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

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

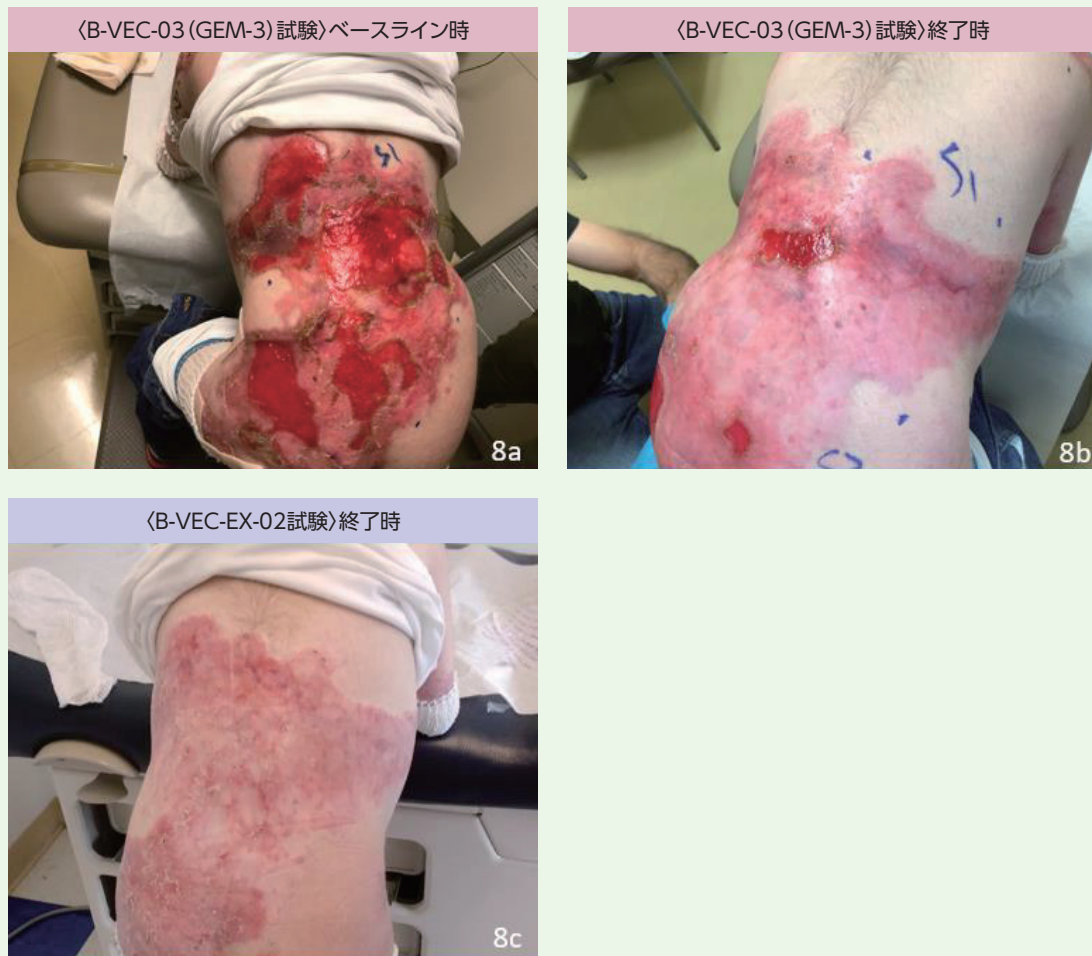
9) 個々の患者の経過

①患者 [B-VEC-EX-02-01-05]

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) [承認時評価資料]

◆ 潜性 (劣性) 栄養障害型表皮水疱症 (RDEB) : 23歳男性

● 創傷部 (背部)



- 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、脚に限局。背中での創傷のために、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。背中での傷がふさがり、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。

【副作用又は有害事象】特に認められなかった。

臨床成績

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

②患者 [B-VEC-EX-02-01-06]

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) [承認時評価資料]

◆ 潜性(劣性) 栄養障害型表皮水疱症 (RDEB) : 19歳男性

● 創傷部(背部)

〈第Ⅰ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



- 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試験と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。

【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。

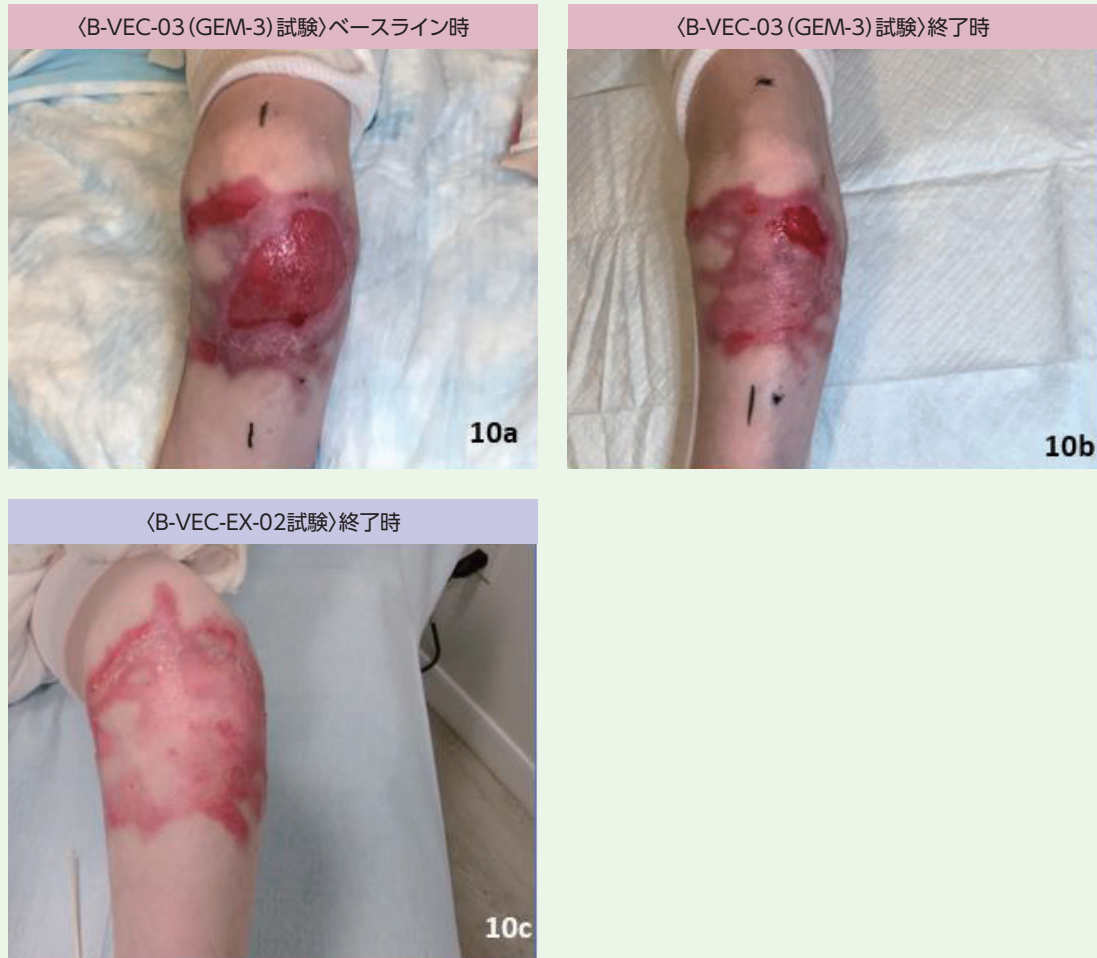
紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

③患者 [B-VEC-EX-02-02-01]

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) [承認時評価資料]

◆ 潜性 (劣性) 栄養障害型表皮水疱症 (RDEB) : 9歳男性

● 創傷部<左膝>



- **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での大型の創傷は、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。

臨床成績

開発の経緯	【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、<i>Enterobacter cloacae</i>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。 治療：セフェピム、リネゾリド、セフトアジジム[®]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。
バイジュベックゲルの特徴	
製品情報	
臨床成績	
原理・メカニズム	
体内動態	
効能・効果又は性能を裏付ける試験	
安全性試験	
貯蔵方法及び有効期間等	
関連情報／主要文献	
製造販売業者の氏名又は名称及び住所	

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

④患者 [B-VEC-EX-02-02]

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) [承認時評価資料]

◆ 潜性 (劣性) 栄養障害型表皮水疱症 (RDEB) : 9歳女性

● 創傷部<左膝>



- 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。

【副作用又は有害事象】特に認められなかった。

臨床成績

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

⑤患者 [B-VEC-EX-02-02-04]

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) [承認時評価資料]

◆ 潜性 (劣性) 栄養障害型表皮水疱症 (RDEB) : 12歳男性

● 創傷部 (上背部)

〈B-VEC-03 (GEM-3) 試験〉ベースライン時



〈B-VEC-EX-02試験〉終了時



- 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ヵ月の期間、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。

【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。

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

⑥患者 [B-VEC-EX-02-03-02]

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) [承認時評価資料]

◆ 潜性 (劣性) 栄養障害型表皮水疱症 (RDEB) : 23歳男性

● 創傷部<上背部：肥厚性瘢痕>



- 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、肺炎を合併 (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試験と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。
- 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、より多くの社交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。

臨床成績

開発の経緯	【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「肺炎」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、肺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。
バイジュベックゲルの特徴	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、「肺炎」で入院)。
製品情報	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。
臨床成績	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付き始めたと言った。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日目までタゾバクタム／ピペラシリンを静脈内投与。 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「肺炎」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「肺炎」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、「肺炎」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(試験中の疾患と肺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。
原理メカニズム	
体内動態	
効能・効果又は性能を裏付ける試験	
安全性試験	
貯蔵方法及び有効期間等	
関連情報／主要文献	
製造販売業者の氏名又は名称及び住所	

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

⑦患者 [B-VEC-EX-02-03-07]

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) [承認時評価資料]

◆ 潜性 (劣性) 栄養障害型表皮水疱症 (RDEB) : 35歳女性

● 創傷部 (右大腿部)



- 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

臨床成績

開発の経緯	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。
バイジュベックゲルの特徴	【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。
製品情報	
臨床成績	
原理・メカニズム	
体内動態	
効能・効果又は性能を裏付ける試験	
安全性試験	
貯蔵方法及び有効期間等	
関連情報／主要文献	
製造販売業者の氏名又は名称及び住所	

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

⑧患者 [B-VEC-EX-02-03-10]

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) [承認時評価資料]

◆ 潜性 (劣性) 栄養障害型表皮水疱症 (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



上背部B: 〈B-VEC-EX-02試験〉終了時



下背部C: 〈B-VEC-EX-02試験〉ベースライン時



下背部D: 〈B-VEC-EX-02試験〉終了時



- 病歴：アトピー性皮膚炎、自閉症、角膜瘢痕及び視力低下、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。

【副作用又は有害事象】特に認められなかった。

臨床成績

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

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) [承認時評価資料]

13) Natsuga K, et al. J Dermatol. 2025; 52: 1494-1502

(利益相反：本試験はKrystal Biotech社の支援により行われた。)

1) 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	主要目的 - バイジュベックゲル（一般名：ペレマゲン ゲベルパベク）投与6ヵ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ヵ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。 - 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。 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。 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。 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。 ※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
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	主な選択基準 - EB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[顕性（優性、D：dominant）DEB又は潜性（劣性、R：recessive）DEB] - インフォームド・コンセント時に生後2ヵ月以上 - 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 - 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 - 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） - 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） - 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 - 第1週目に積極的な化学療法又は免疫抑制療法

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（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。

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 2×10^7 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 (ブランク形成単位：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

開発の経緯

バイジュベックゲル
の特徴

製品情報

臨床成績

原理・メカニズム

体内動態

効能・効果又は
性能を裏付ける試験

安全性試験

貯蔵方法及び
有効期間等関連情報／
主要文献製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

臨床成績

2) 患者背景 (安全性解析対象集団)

		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
性別、n	男性	1
	女性	4
	[うち出産可能年齢]	[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 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

3) 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^{*1} (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

^{*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

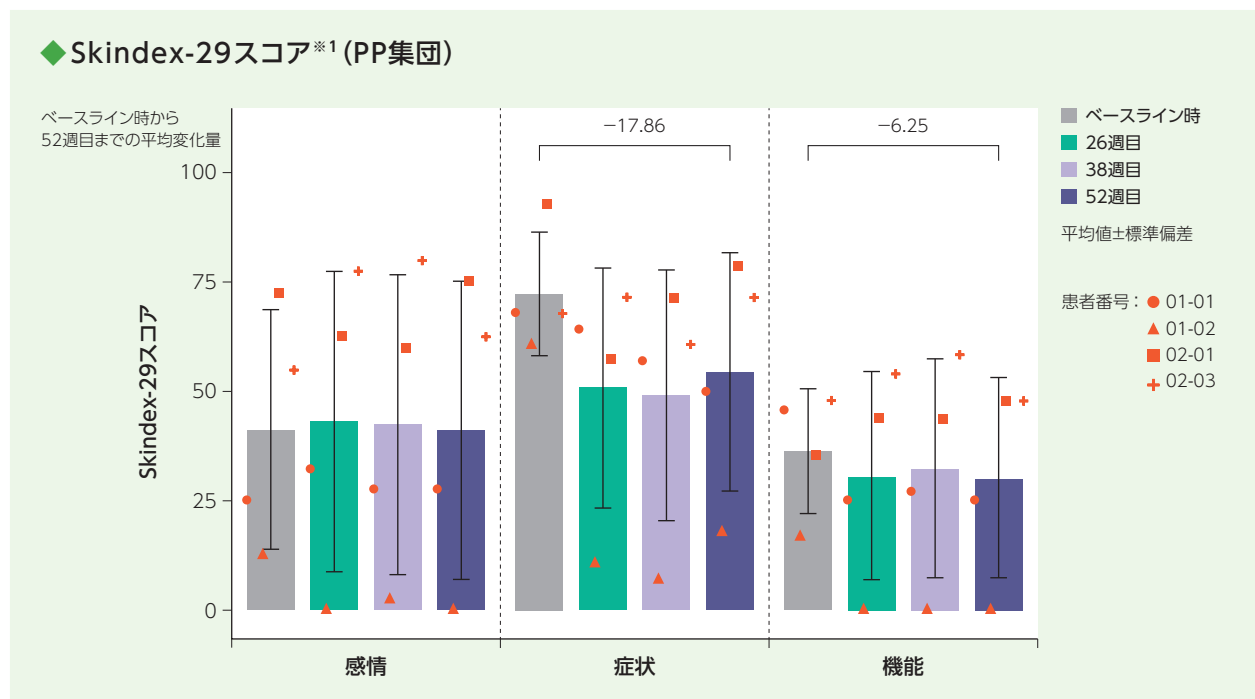
◆ ベースライン時から9ヵ月及び12ヵ月後における一次創傷の完全閉鎖※¹ (PP集団) [探索的評価項目]

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

4) 参考情報 : 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ませんでした。



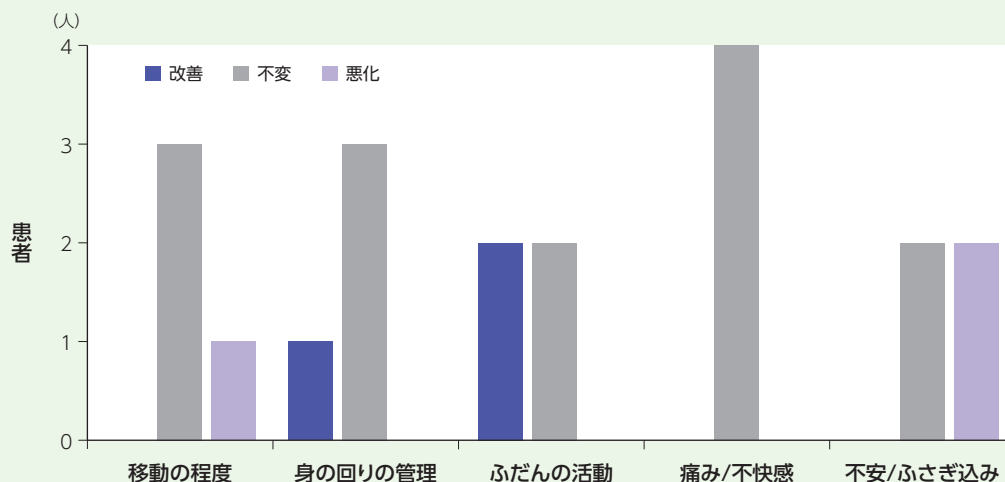
※¹ 3つの領域で計29項目 (感情10項目、症状7項目、機能12項目) から構成される皮膚特有の健康関連QOL指標を、100の線形尺度に変換して、0「影響なし」～100「影響は常に経験する」を記入して評価した。点数が低ければ低いほど、障害が少ないことを示す

臨床成績

5) 参考情報：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例でした。

◆ EQ-5D-5Lスコア^{※1}の変化 (PP集団)

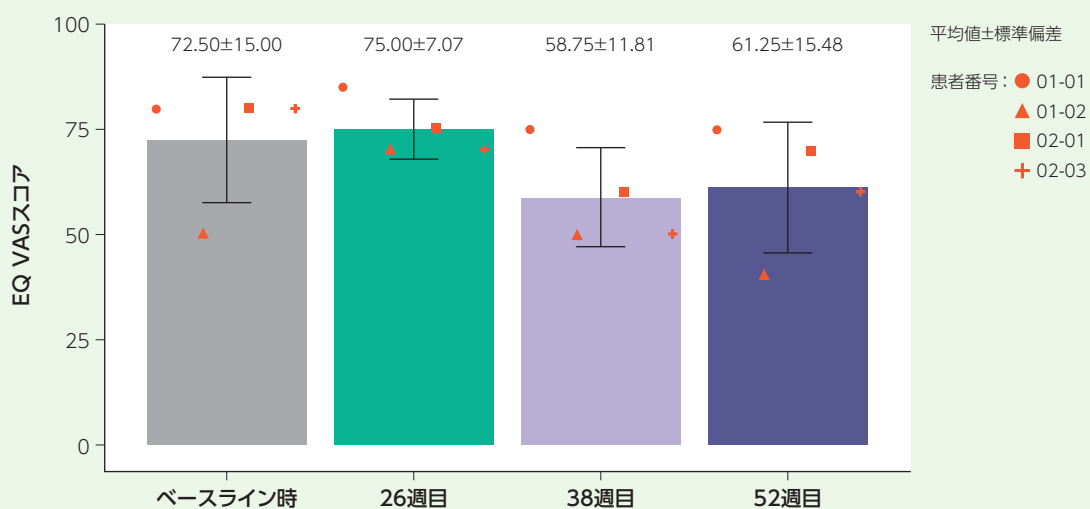


※1 5つの領域（「移動の程度」、「身の回りの管理」、「ふだんの活動」、「痛み／不快感」、「不安／ふさぎ込み」）を評価し、各領域を5段階で評価

6) 参考情報：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でした。

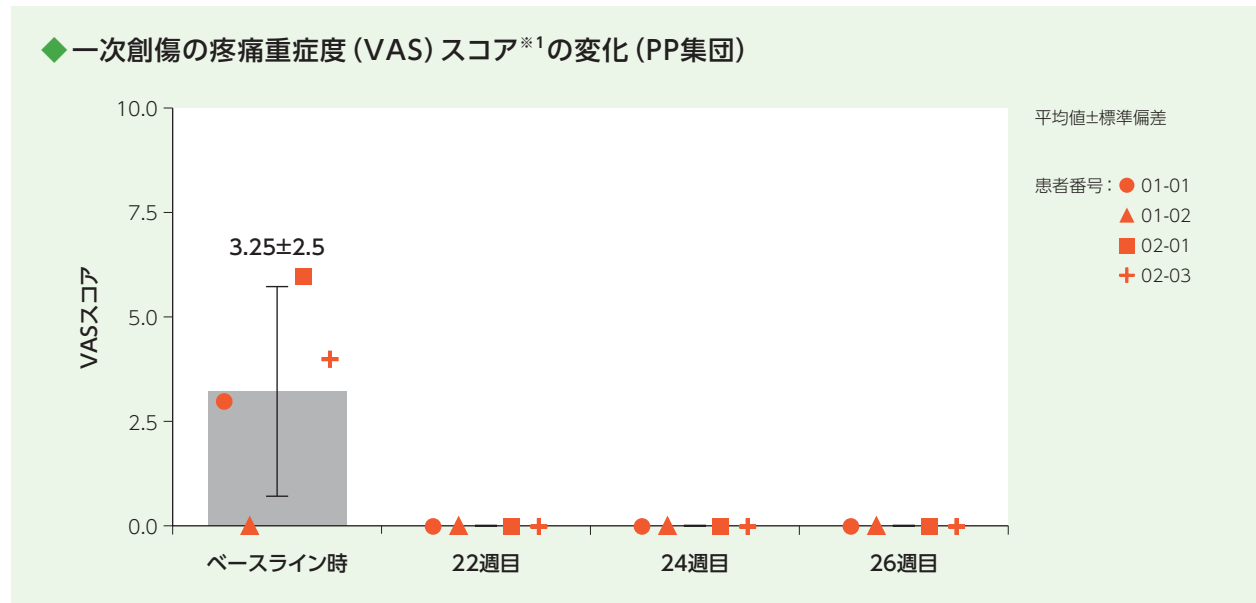
◆ EQ VASスコア^{※1}の変化 (PP集団)



※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

7) 参考情報：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。



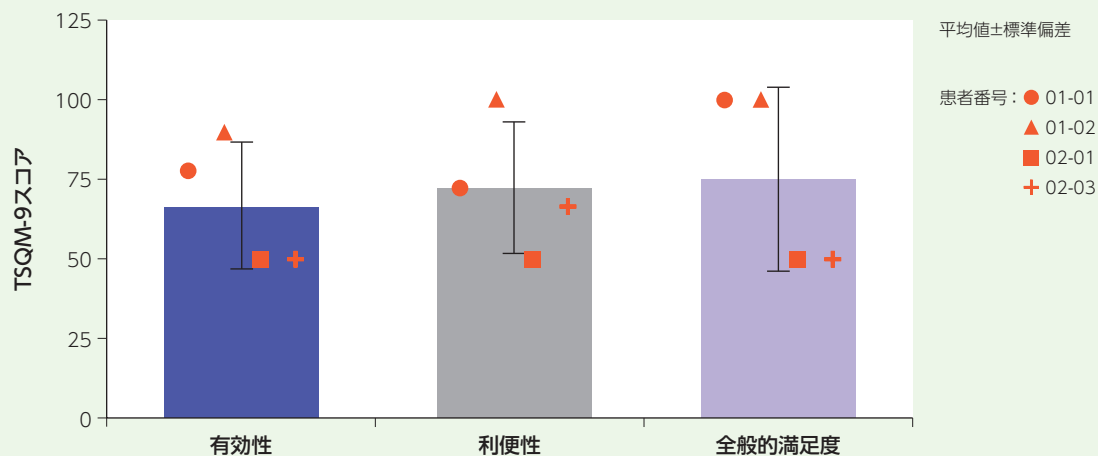
※1 創傷被覆材交換時に、患者が0cm (痛みなし)～10cm (最悪の痛み) の適切な目盛りに印をつけることで痛みの程度を評価

臨床成績

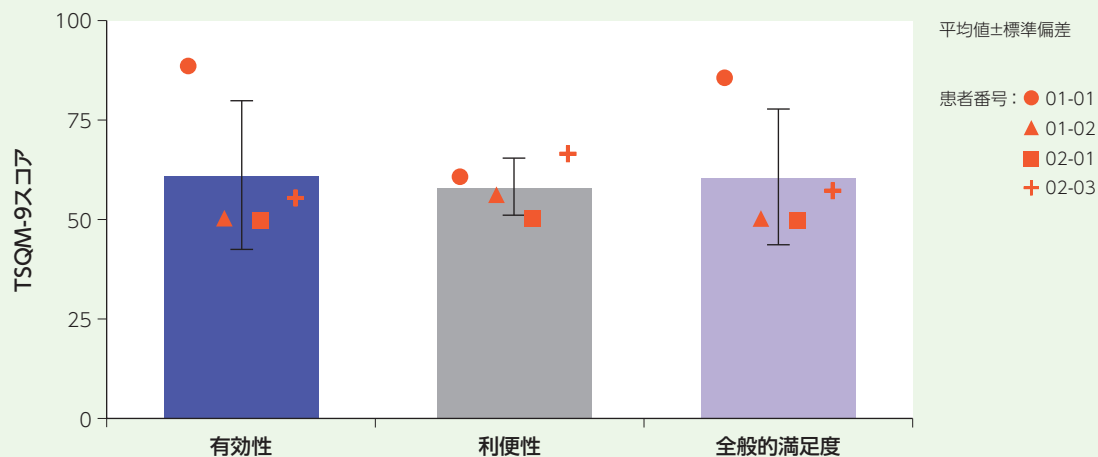
8) 参考情報：治療の満足度 (TSQM-9スコア) への影響 (PP集団) [探索的評価項目]

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でした。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でした。

◆ 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

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

9) 個々の患者の経過

①患者 [B-VEC-EX-02-JP-01-01]

12) 社内資料：国内第Ⅲ相継続投与試験 (B-VEC-EX-02-JP試験) [承認時評価資料]
13) Natsuga K, et al. J Dermatol. 2025; 52: 1494-1502

◆ 潜性 (劣性) 栄養障害型表皮水疱症 (RDEB)

● 01-01



開発の経緯

バイジ
シユベッ
グセル
の特徴

製品情報

臨床成績

原理・メカニズム

体内動態

効能・効果又は
性能を裏付ける試験

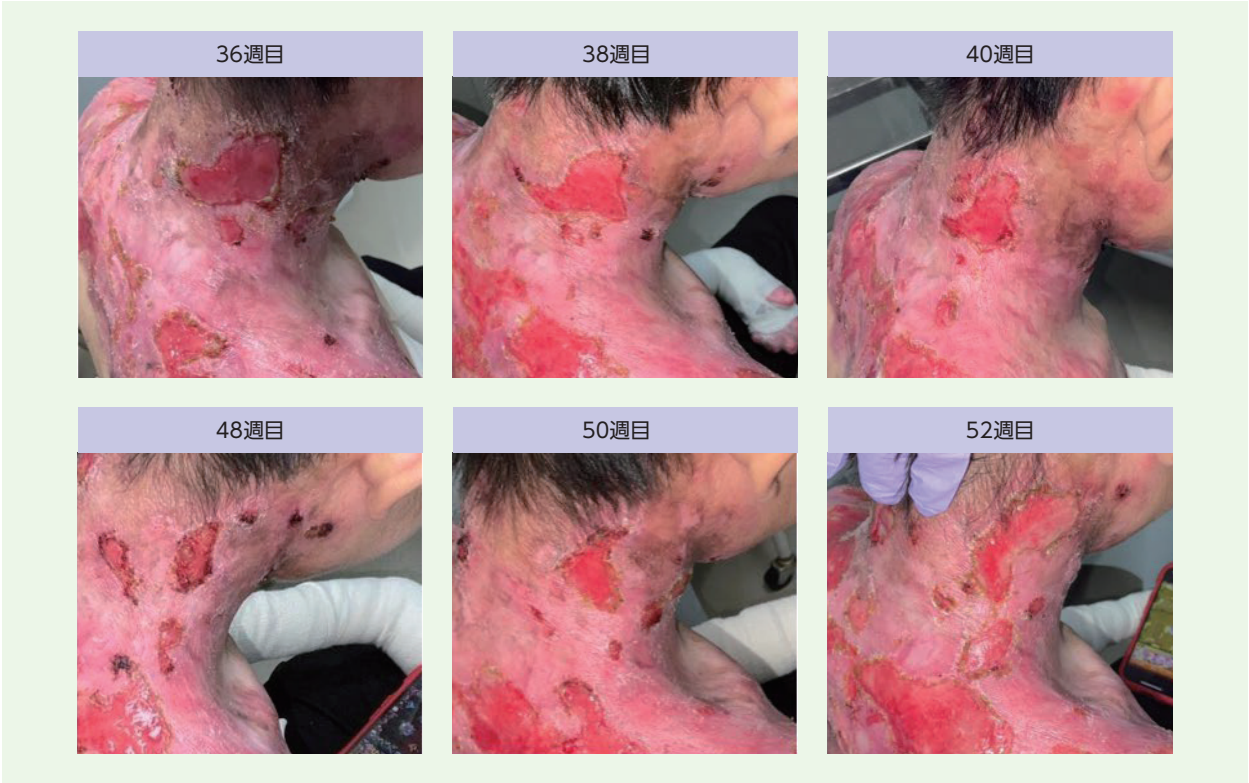
安全性試験

貯蔵方法及び
有効期間等

関連情報／
主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

臨床成績



【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。

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

②患者 [B-VEC-EX-02-JP-01-02]

12) 社内資料：国内第Ⅲ相継続投与試験 (B-VEC-EX-02-JP試験) [承認時評価資料]
13) Natsuga K, et al. J Dermatol. 2025; 52: 1494-1502

◆ 潜性 (劣性) 栄養障害型表皮水疱症 (RDEB)

● 01-02



開発の経緯

バイジューベックゲル
の特徴

製品情報

臨床成績

原理・メカニズム

体内動態

効能・効果又は
性能を裏付ける試験

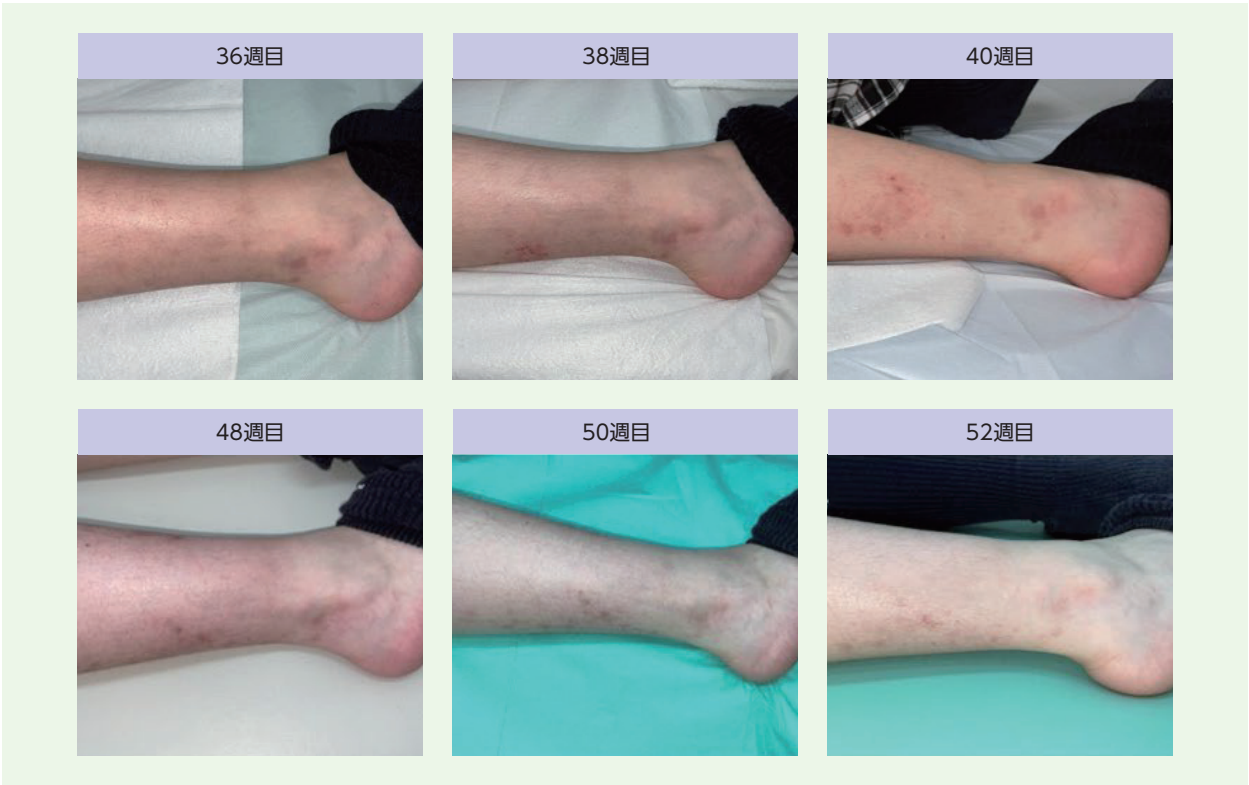
安全性試験

貯蔵方法及び
有効期間等

関連情報／
主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

臨床成績



【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。

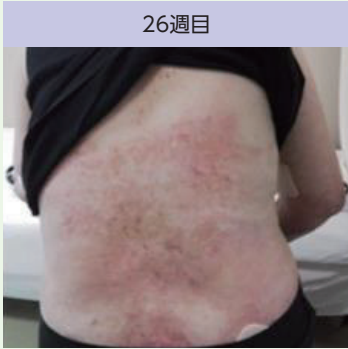
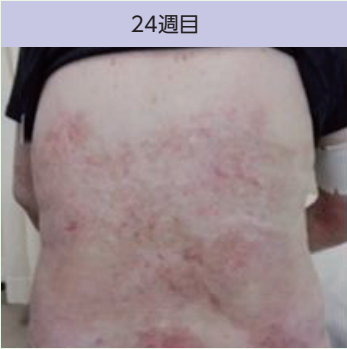
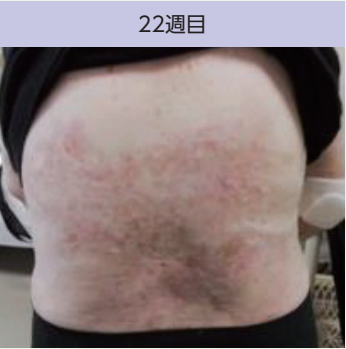
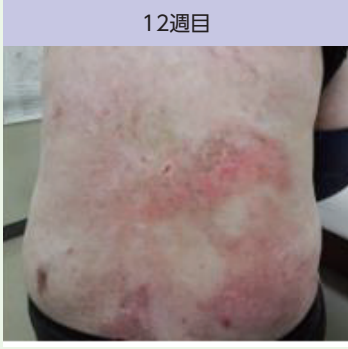
紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

③患者 [B-VEC-EX-02-JP-02-01]

12) 社内資料：国内第Ⅲ相継続投与試験 (B-VEC-EX-02-JP試験) [承認時評価資料]
13) Natsuga K, et al. J Dermatol. 2025; 52: 1494-1502

◆ 潜性 (劣性) 栄養障害型表皮水疱症 (RDEB)

● 02-01



開発の経緯

バイジューベックゲルの特徴

製品情報

臨床成績

原理・メカニズム

体内動態

効能・効果又は性能を裏付ける試験

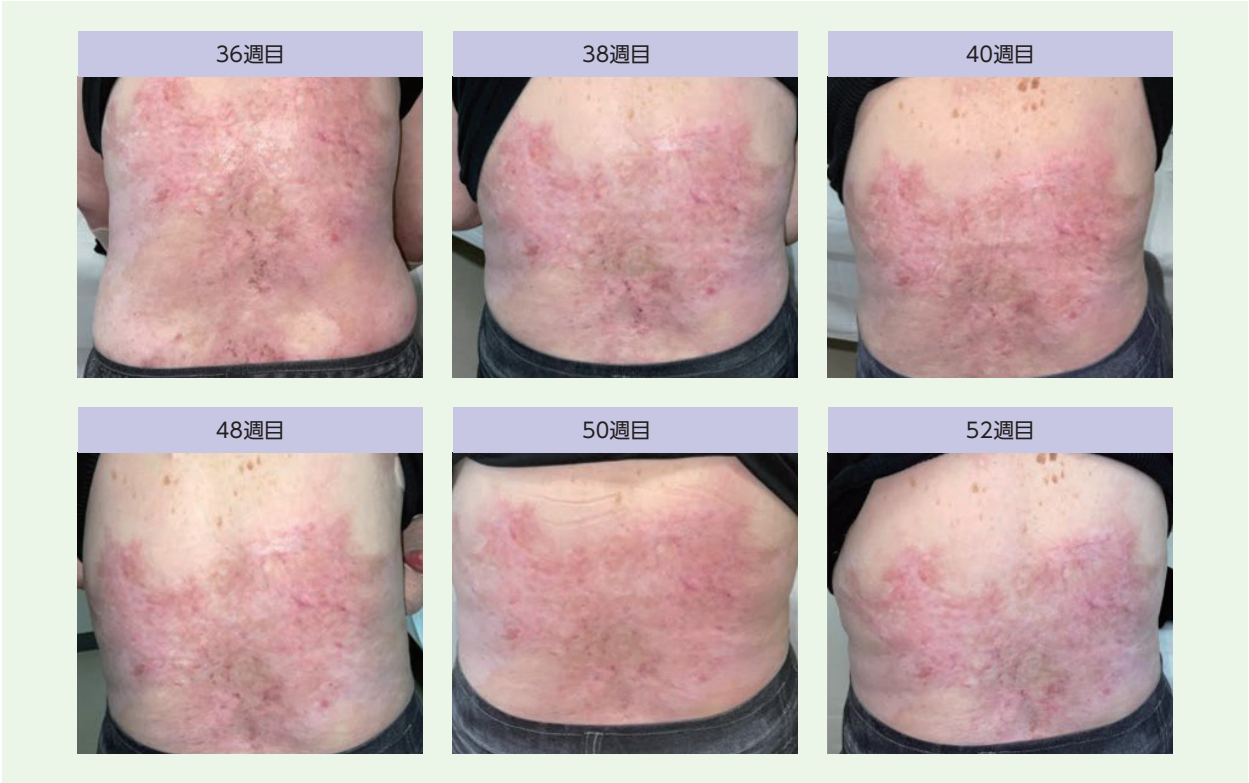
安全性試験

貯蔵方法及び有効期間等

関連情報／主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

臨床成績



【副作用又は有害事象】特に認められなかった。

開発の経緯
バイジューベックゲルの特徴
製品情報
臨床成績
原理・メカニズム
体内動態
効能・効果又は性能を裏付ける試験
安全性試験
貯蔵方法及び有効期間等
関連情報／主要文献
製造販売業者の氏名又は名称及び住所

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

④患者 [B-VEC-EX-02-JP-02-03]

12) 社内資料：国内第Ⅲ相継続投与試験 (B-VEC-EX-02-JP試験) [承認時評価資料]
13) Natsuga K, et al. J Dermatol. 2025; 52: 1494-1502

◆ 潜性 (劣性) 栄養障害型表皮水疱症 (RDEB)

● 02-03



開発の経緯

バイジューベックゲルの特徴

製品情報

臨床成績

原理・メカニズム

体内動態

効能・効果又は性能を裏付ける試験

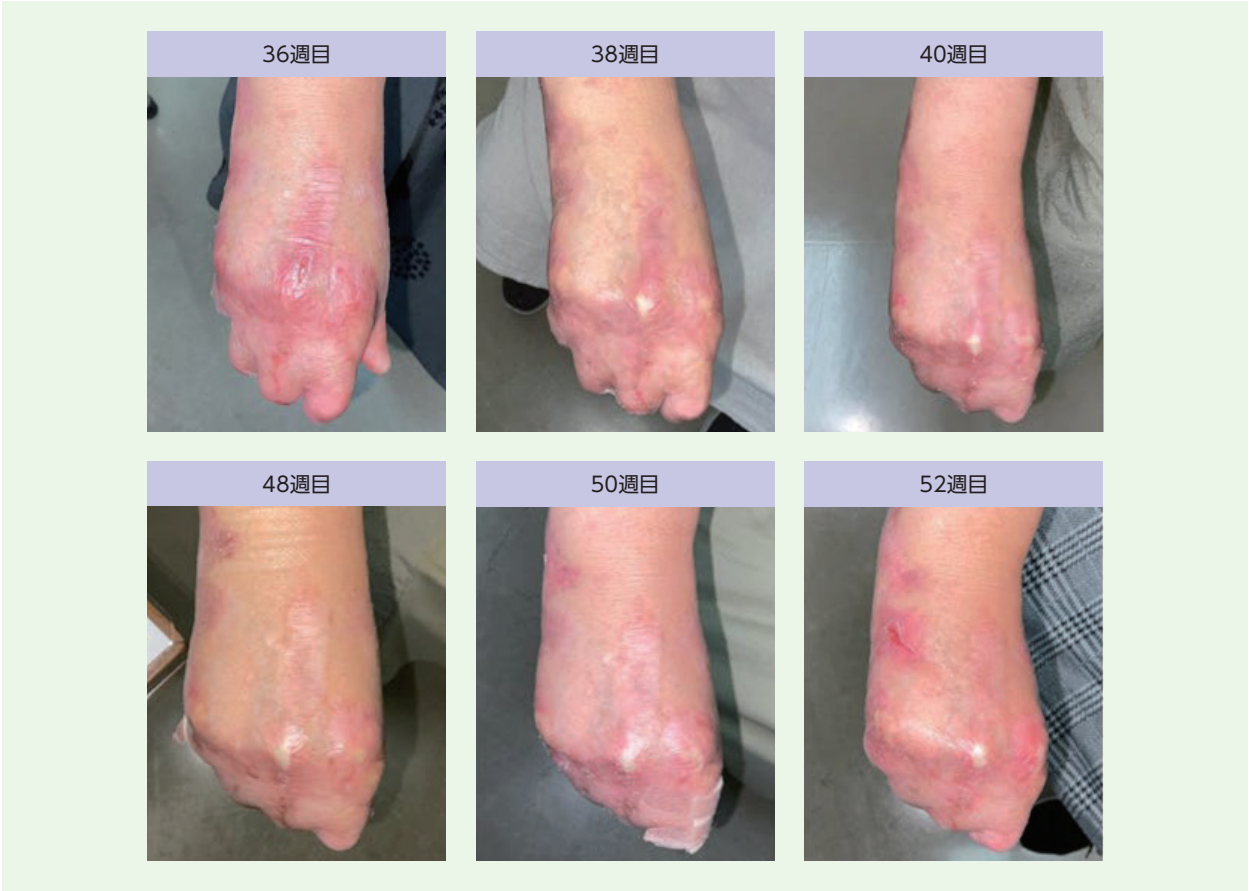
安全性試験

貯蔵方法及び有効期間等

関連情報／主要文献

製造販売業者の氏名又は住所

臨床成績



【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、バイジュベックゲルとの因果関係は「関連なし」と判断された。

10) 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) ^{※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抗体陽性でした。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 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

11) 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を標的とする抗IgG抗体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、試験終了時まで血中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 ^{※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

12) 安全性 (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

臨床成績

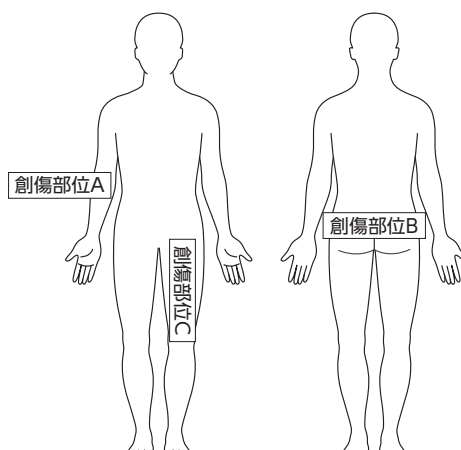
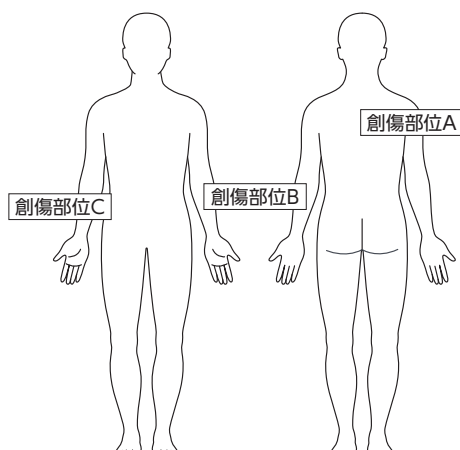
一部承認外の成績（「用法及び用量又は使用方法」）が含まれますが、承認時評価資料のため、医療従事者「正看護師」を対象に、バイジュベックゲルの在宅投与の妥当性を確認した試験をご紹介します。

(6) 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]) (海外データ)¹⁴⁾

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])

1) 試験概要

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）
目的	バイジュベックゲル（一般名：ベレマゲン ゲペルパペク）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
対象	医療従事者（正看護師）21例
主な 選択基準・ 除外基準	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 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。 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。

試験方法	〈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れば、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。 <table><tr><th>年齢</th><th>1週間の最大投与量</th><th>1週間の最大シリンジ数</th></tr><tr><td>生後6ヵ月以上3歳未満</td><td>2×10⁹PFU/週</td><td>4シリンジ</td></tr><tr><td>3歳以上</td><td>4×10⁹PFU/週</td><td>8シリンジ</td></tr></table>	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
	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。									

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2×10⁷PFU（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） ^{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

臨床成績

評価項目・
基準

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。

B-VEC-EX-02試験 (PRO-HF-01)

評価項目・基準	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。 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

開発の経緯

バイジュベックゲルの特徴

製品情報

臨床成績

原理・メカニズム

体内動態

効能・効果又は性能を裏付ける試験

安全性試験

貯蔵方法及び有効期間等

関連情報／主要文献

製造販売業者の氏名又は住所及び住所

臨床成績

2) 試験結果

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例でした。

◆ヒューマン・ファクター検証結果

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。

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、医療従事者及び患者/介護者を対象に、バイジュベックゲルの在宅投与の妥当性を確認した試験をご紹介します。

(7) 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⁾

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])

1) 試験概要

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）														
目的	バイジュベックゲル（一般名：ベレマゲン ゲベルパベク）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														
対象	医療従事者（医師、医師助手、正看護師など）〈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・ 除外基準	選択基準 英語の読み書きができる 除外基準 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）														
用法・用量	<table><tr><th>創傷面積（cm²）</th><th>投与量</th><th>容量（mL）</th></tr><tr><td>20未満</td><td>4×10⁸PFU</td><td>0.2</td></tr><tr><td>20以上40未満</td><td>8×10⁸PFU</td><td>0.4</td></tr><tr><td>40以上60以下</td><td>1.2×10⁹PFU</td><td>0.6</td></tr></table>			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
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													

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2×10⁷PFU（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） ^{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

臨床成績

開発の経緯	
バイジュベックゲルの特徴	
製品情報	
臨床成績	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ヵ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。 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、エアポケットを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ヵ月から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%塩化アンモニウムなど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。
原理メカニズム	
体内動態	
性能を裏付ける試験	
安全性試験	
貯蔵方法及び有効期間等	
関連情報／主要文献	
製造販売業者の氏名又は名称及び住所	

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。 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

開発の経緯

バイジュベックゲルの特徴

製品情報

臨床成績

原理・メカニズム

体内動態

効能・効果又は性能を裏付ける試験

安全性試験

貯蔵方法及び有効期間等

関連情報／主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

臨床成績

2) 試験結果

- ・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、練習しデモも見た10例では100%であった。

開発の経緯

バイジュベックゲルの特徴

製品情報

臨床成績

原理メカニズム

体内動態

効能効果又は性能を裏付ける試験

安全性試験

貯蔵方法及び有効期間等

関連情報／主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

(8) 有害事象の全体像 (海外データ) ¹⁶⁾

16) 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

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、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した。

◆ 2例以上に発現した有害事象一覧 (安全性解析対象集団)

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)

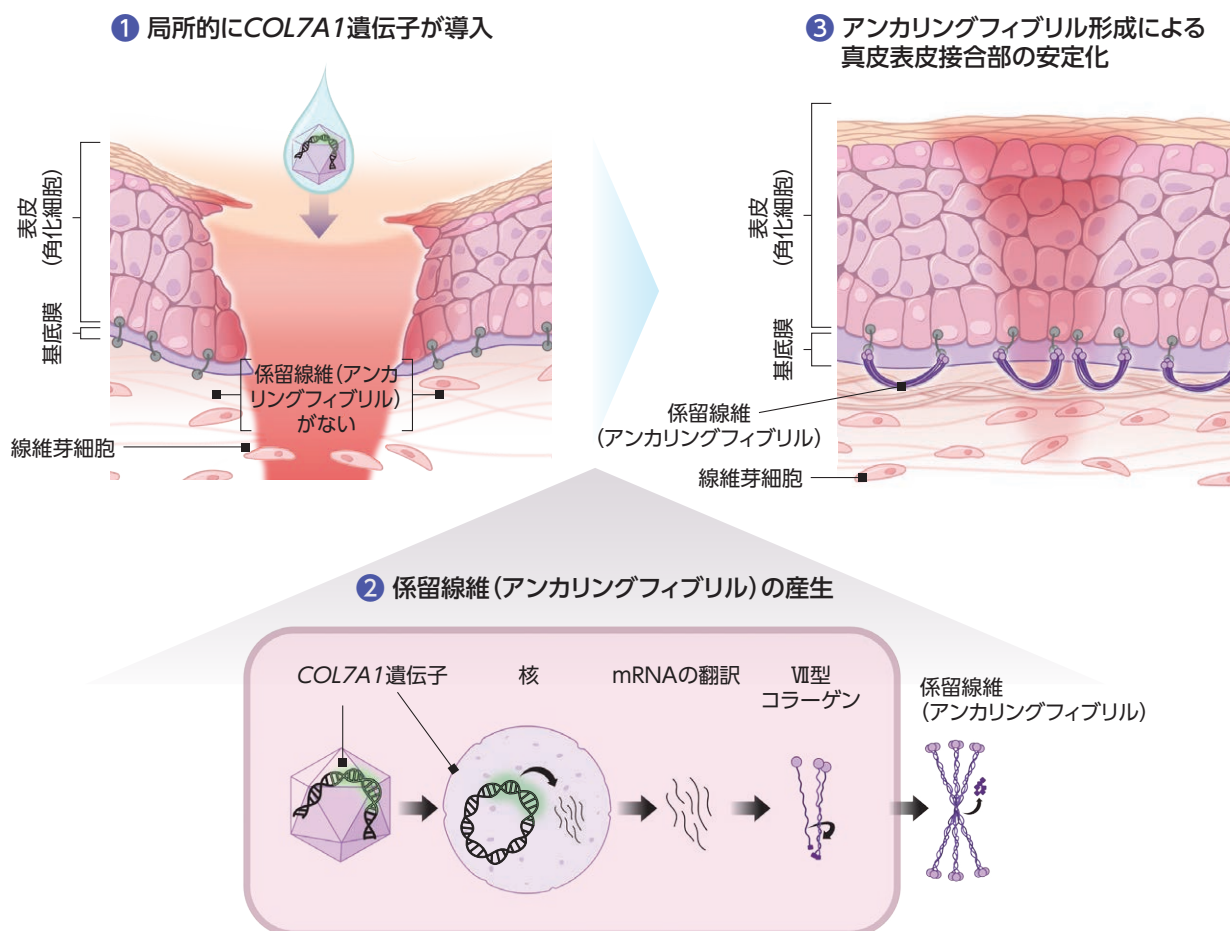
海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (KB103-001試験) : MedDRA version 21.1
海外第Ⅲ相試験 (B-VEC-03 [GEM-3] 試験) : MedDRA version 24.1

5. 原理・メカニズム^{3,17)}

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、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します (下図②)。その結果、COL7A1転写産物を産生し、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、DEB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) を形成します。

◆ バイジュベックゲルの作用機序



6. 体内動態

(1) 生体内分布 [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)、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。

(2) 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。

開発の経緯

バイジュベックゲル
の特徴

製品情報

臨床成績

原理・メカニズム

体内動態

効能・効果又は
性能を裏付ける試験

安全性試験

貯蔵方法及び
有効期間等

関連情報／
主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

7. 効能、効果又は性能を裏付ける試験

(1) 臨床薬理試験

1) 小児及び成人患者 [海外第 I / II 相試験 (KB103-001 試験)] (海外データ)^{7, 8)}

7) 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。)

8) 社内資料：海外第 I / II 相試験 (KB103-001 試験) [承認時評価資料]

2歳以上の潜性(劣性)栄養障害型表皮水疱症(RDEB: recessive dystrophic epidermolysis bullosa)患者12例^{*1}[年齢10～35歳(平均20.3歳)、男性9例／女性3例]を対象に、バイジュベックゲル^{*2}を創傷部に最大約12週間局所投与し、投与後の機能的Ⅶ型コラーゲン(COL7: Type Ⅶ collagen)の発現及び係留線維(アンカリングフィブリル)の形成について評価しました(皮膚生検は脱落及び辞退した3例を除く)。

※1 9例登録し、うち3例は約3カ月のウォッシュアウト期間後に、次相に別の創傷で再登録

※2 創傷面積 $\leq 20\text{cm}^2$ あたり $1 \times 10^8 \sim 1.2 \times 10^9$ PFUの範囲(用量は試験段階によって異なる)

試験概要の詳細はP.10～12をご参照ください。

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、免疫蛍光法(IF: immunofluorescence)分析により表皮基底膜部におけるCOL7 非コラーゲン(NC: noncollagenous)1領域及びNC2領域の発現について評価しました。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%でした。

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%でした。

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ました(P.82)。

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 2×10^7 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

◆ 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 4週目	10 80	0 80
[2a]	ベースライン時 8週目	20 80	0 80
[01]	ベースライン時 4週目	10 80	0 70
[02]	ベースライン時 (脱落)	10	0
[03]	ベースライン時 4週目	5 30	0 0
[04]	ベースライン時 4週目	10 90	0 90
[05]	ベースライン時 8週目	10 90	0 90
[06]	ベースライン時 1週目 4週目	5 30 20	0 30 0
[07]	ベースライン時 2週目 4週目	5 80 80	0 90 90
[08]	ベースライン時 2週目 13週目	10 100 100	0 100 100
[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

効能、効果又は性能を裏付ける試験

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

◆ 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)

赤色染色：NC1領域

緑色染色：NC2領域

● [患者番号08] (創傷8) (2週目：15日目) (青色：核酸染色)

緑色染色：NC2領域

● [患者番号07]

赤色染色：NC1領域 緑色染色：NC2領域

ベースライン時 (0日)

2週目 (15日目)

13週目 (97日目)

● [患者番号08]

赤色染色：NC1領域 緑色染色：NC2領域

ベースライン時 (0日)

2週目 (15日目)

13週目 (97日目)

← (白い矢印)：表皮基底膜部 (真皮と表皮の接合部) を示す

82

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

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、免疫電子顕微鏡法 (IEM: immunoelectron microscopy) 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%未満でしたが、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ました。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の基底膜局在が増加し、COL7 NC2が基底膜の約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ました (P.84)。

※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

◆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%	25%未満 25%未満 25～75%
[07]	ベースライン時 2週目	25%未満 75～100%	25%未満 25～75%
[08]	ベースライン時 2週目 13週目	25%未満 75～100% 75～100%	25%未満 75～100% 75～100%

開発の経緯

バイジュベックゲルの特徴

製品情報

臨床成績

原理・メカニズム

体内動態

効能・効果又は性能を裏付ける試験

安全性試験

貯蔵方法及び有効期間等

関連情報／主要文献

製造販売業者の氏名又は住所

効能、効果又は性能を裏付ける試験

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

開発の経緯

バイジュベックゲルの特徴

製品情報

臨床成績

原理・メカニズム

体内動態

◆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)

13週目 (97日目)

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) :

NC1領域における免疫電子顕微鏡法陽性 (局在の増加) を示す

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

効能、効果又は性能を裏付ける試験

安全性試験

貯蔵方法及び有効期間等

関連情報／主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

◆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〕

係留線維 (アンカリングフィブリル)

係留線維 (アンカリングフィブリル)

係留線維 (アンカリングフィブリル)

表皮基底膜部

NC2染色:

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

84

(2) 非臨床試験

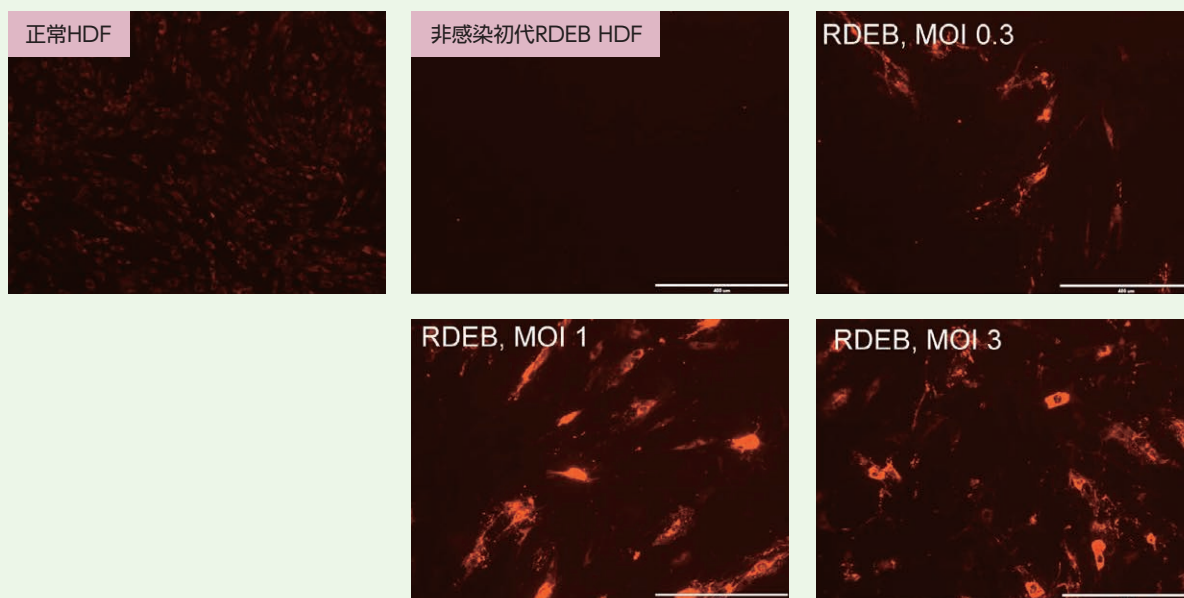
1) 健康人及び潜性(劣性)栄養障害型表皮水疱症患者由来ヒトケラチノサイト(HK)及びヒト皮膚線維芽細胞(HDF)を用いた2次元及び3次元の細胞アッセイ(*in vitro*)¹⁸⁾

健康人及び潜性(劣性)栄養障害型表皮水疱症(RDEB: recessive dystrophic epidermolysis bullosa)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ました。

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*)

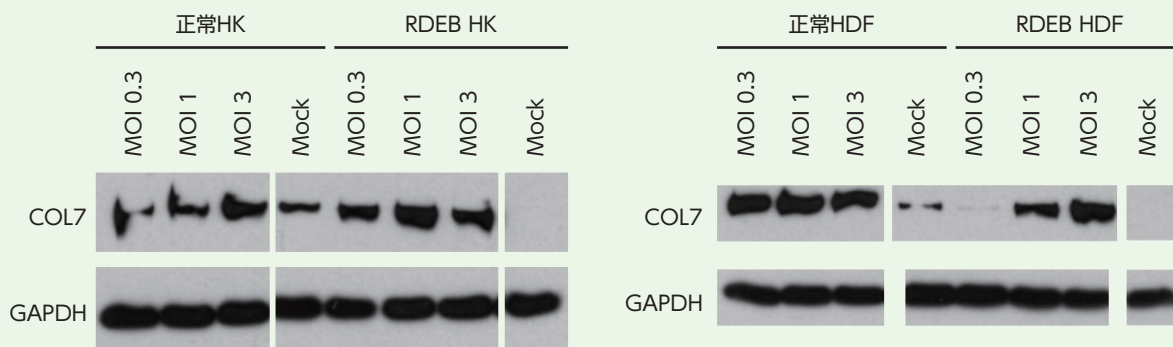
健康人及びRDEB患者由来のHK及びHDFにバイジュベックゲルを0.3、1、3の感染多重度(MOI: multiplicity of infection)で形質導入し、形質導入後48時間の形質導入効率及びCOL7発現を免疫蛍光顕微鏡法(IFM: immunofluorescence microscopy)で評価したところ、非感染初代RDEB細胞及び正常細胞におけるCOL7発現と比較して、全ての試験用量(MOI 0.3、1、3)でバイジュベックゲルを形質導入したRDEB細胞におけるCOL7の亢進がIFM及びウエスタンブロットによって認められました。

◆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



効能、効果又は性能を裏付ける試験

◆ 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)

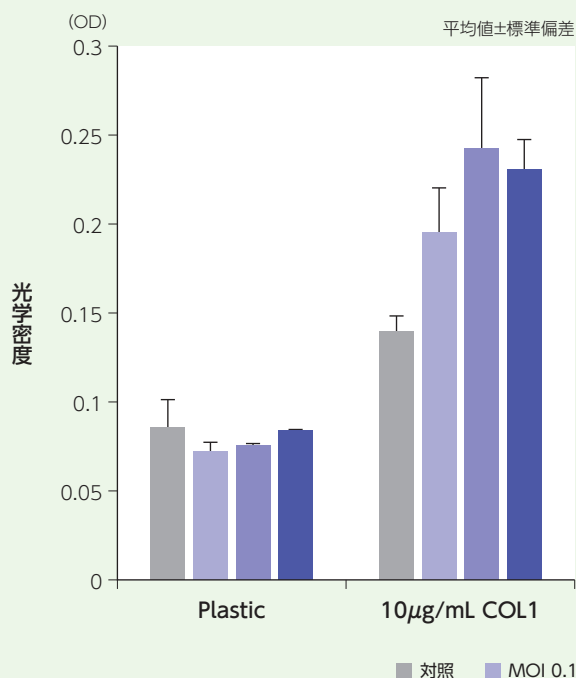


② I型コラーゲン (COL1) 及びフィブロネクチンに対する形質導入RDEB HKの相互作用 (*in vitro*)

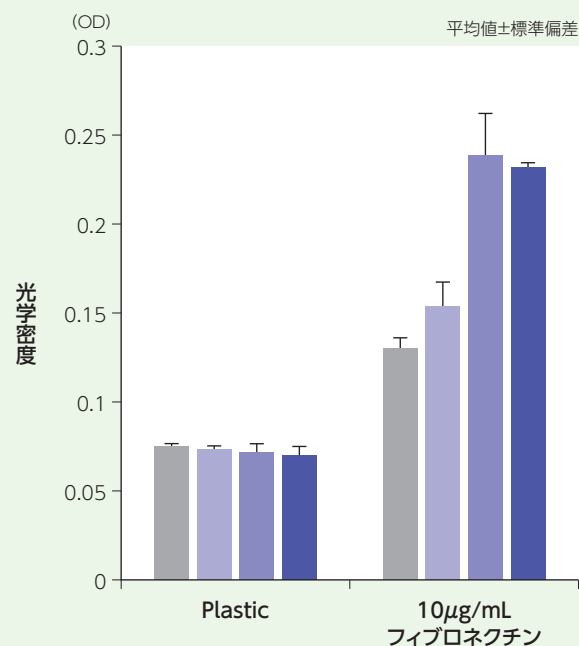
内因性COL7の天然相互作用パートナーであるI型コラーゲン (COL1: Type I Collagen) 及びフィブロネクチンに対する形質導入RDEB HKの相互作用を評価するプレートアッセイによって、バイジュベックゲルにコードされたCOL7の機能性を調査したところ、COL7発現RDEB HKは、COL1及びフィブロネクチンに対してバイジュベックゲル用量依存的に結合しました。

◆ 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



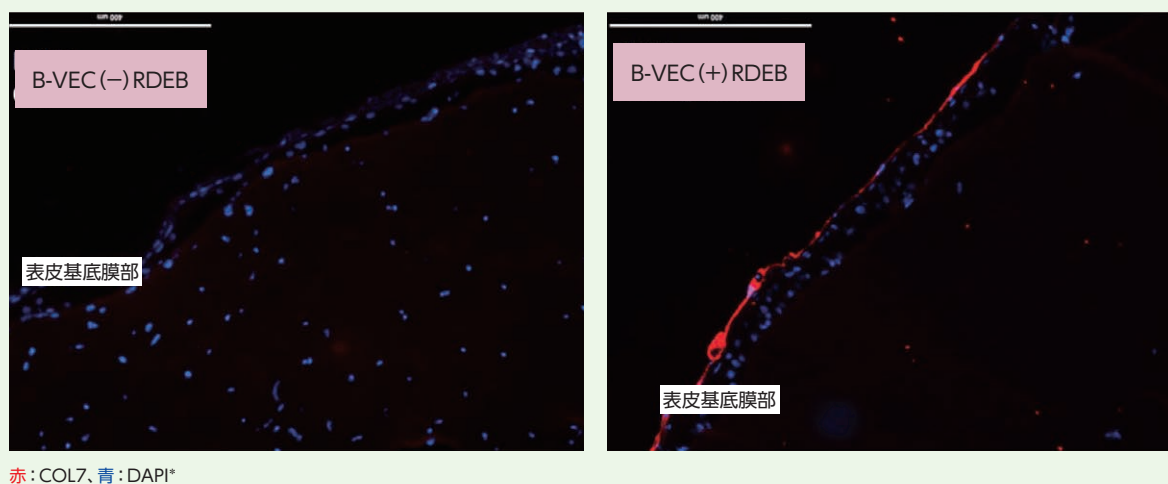
● フィブロネクチンに対する結合



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性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の沈着開始が免疫蛍光顕微鏡法 (IFM) で観察されました。

◆ 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



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

開発の経緯

バイジュベックゲルの特徴

製品情報

臨床成績

原理・メカニズム

体内動態

効能、効果又は性能を裏付ける試験

安全性試験

貯蔵方法及び有効期間等

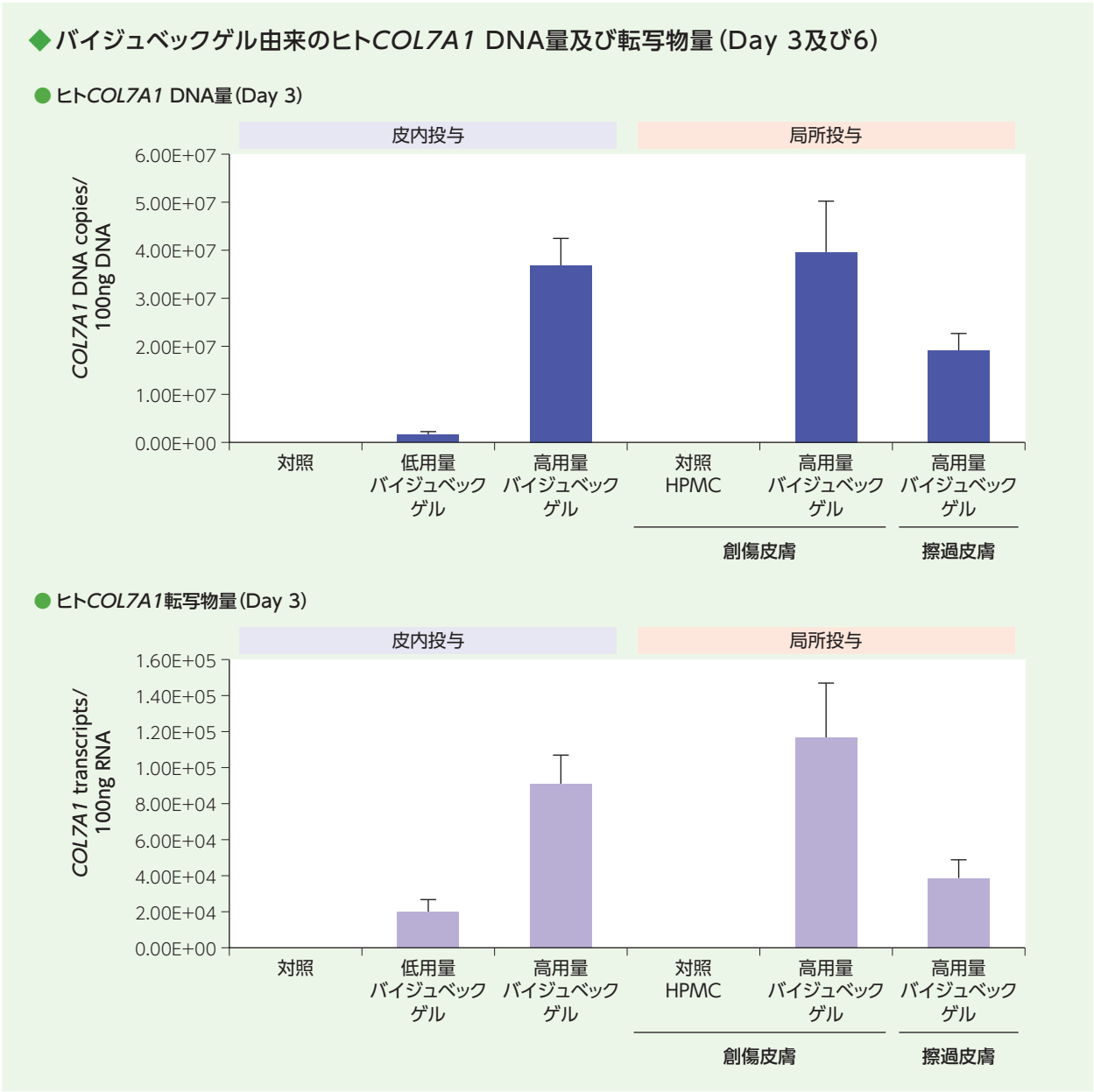
関連情報／主要文献

製造販売業者の氏名又は住所

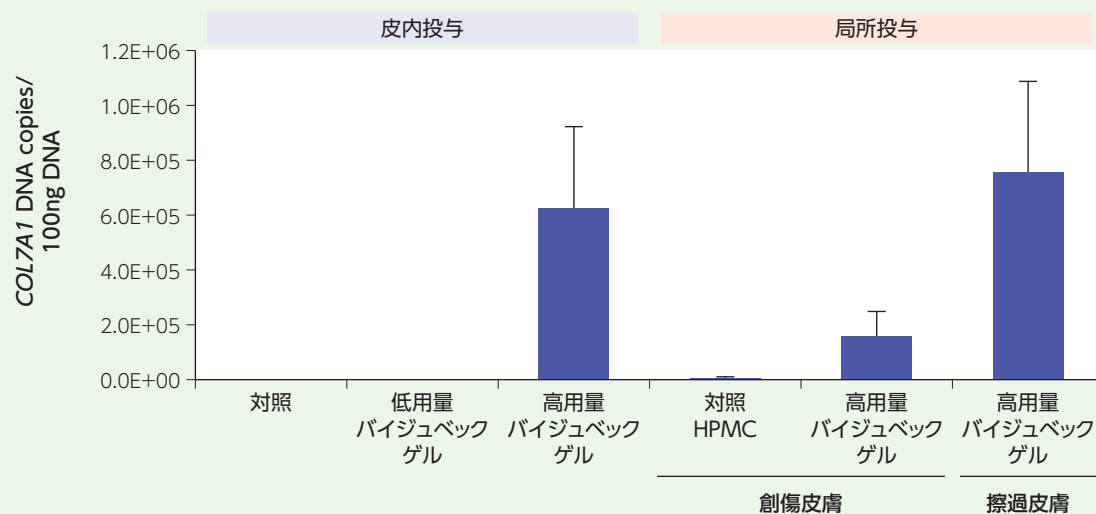
効能、効果又は性能を裏付ける試験

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)¹⁹⁾

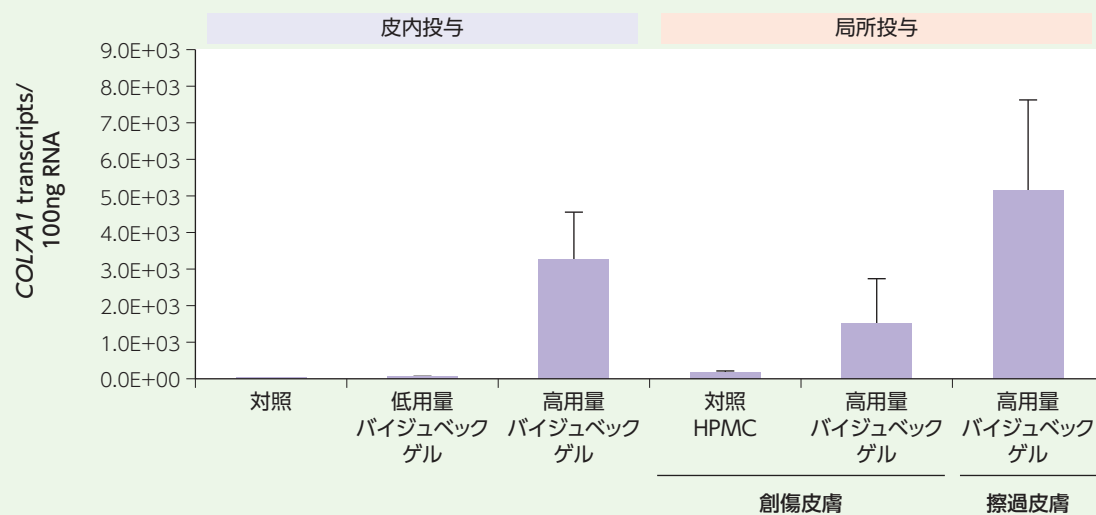
健康な免疫応答性BALB/cマウスを用いて、皮膚を標的とする複数の投与経路 (皮内及び局所投与) でバイジュベックゲルの皮膚におけるCOL7タンパク発現の実現可能性及び局在性を安楽死後のqPCR/qRT-PCR解析で評価したところ、ヒトCOL7A1 DNA量及び転写物量が下図のとおり検出されました。



● 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

開発の経緯

バイジュベックゲルの特徴

製品情報

臨床成績

原理・メカニズム

体内動態

効能・効果又は性能を裏付ける試験

安全性試験

貯蔵方法及び有効期間等

関連情報／主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

効能、効果又は性能を裏付ける試験

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)¹⁹⁾

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ました。

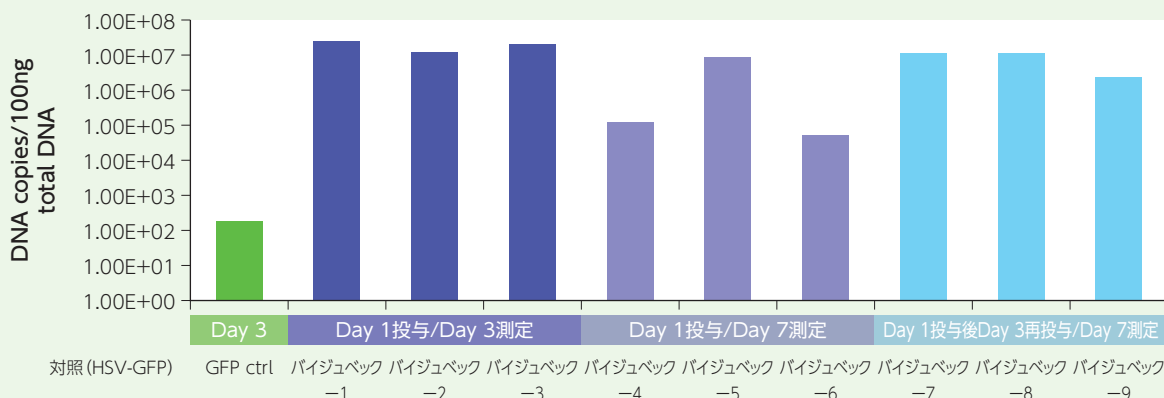
安楽死後にヒトCOL7A1 DNA量及び転写物量をそれぞれqPCR及びqRT-PCRで定量したところ、Day 3において、ベクターゲノムのコピー数及び導入遺伝子の転写物が検出可能であることが示され、また、Day 7までに絶対的なコピー数及び転写物量は減少しましたが、バイジュベックゲルの再投与によって増加することが確認されました (下図)。

また、COL7低発現マウスから採取した皮膚生検を免疫蛍光顕微鏡法 (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 α 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ました (P.91)。

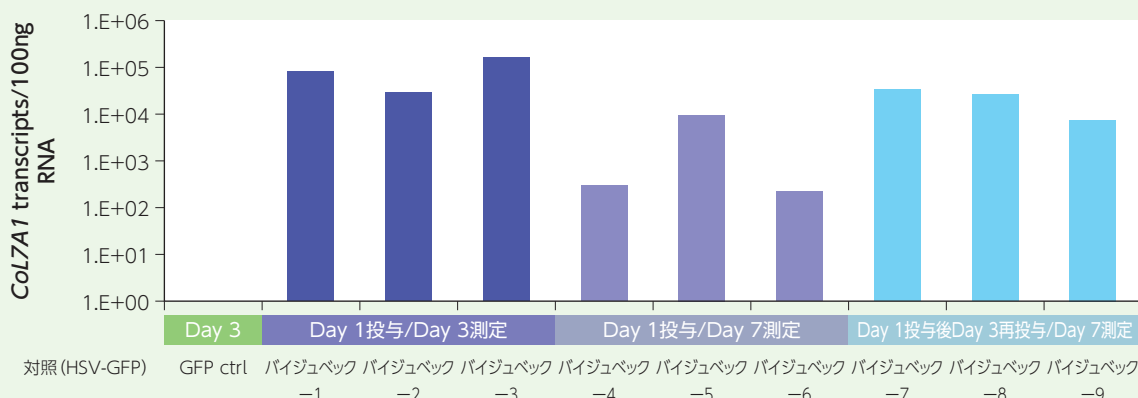
バイジュベックゲルを投与したCOL7低発現マウスの全層皮膚生検をIEMで観察したところ、係留線維 (アンカリングフィブリル) の形成が認められ、基底膜基板に沿って位置するNC1領域の近位及び基底膜基板から離れて位置するNC2領域の近位に係留線維 (アンカリングフィブリル) の *de novo* 形成が認められました (P.92)。

◆ 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



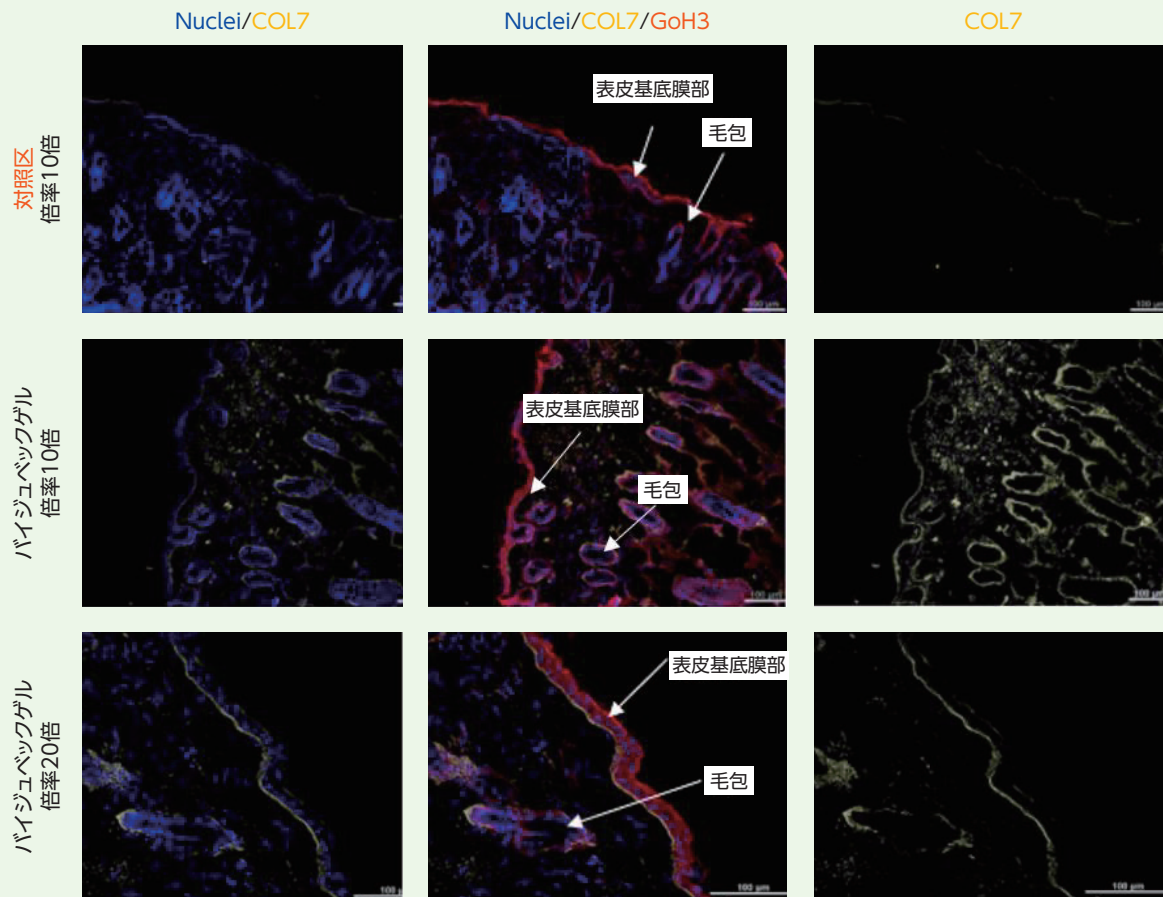
(Col7a1^{flNeo/flNeo} C57BL/6マウス: n=6/群)

[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

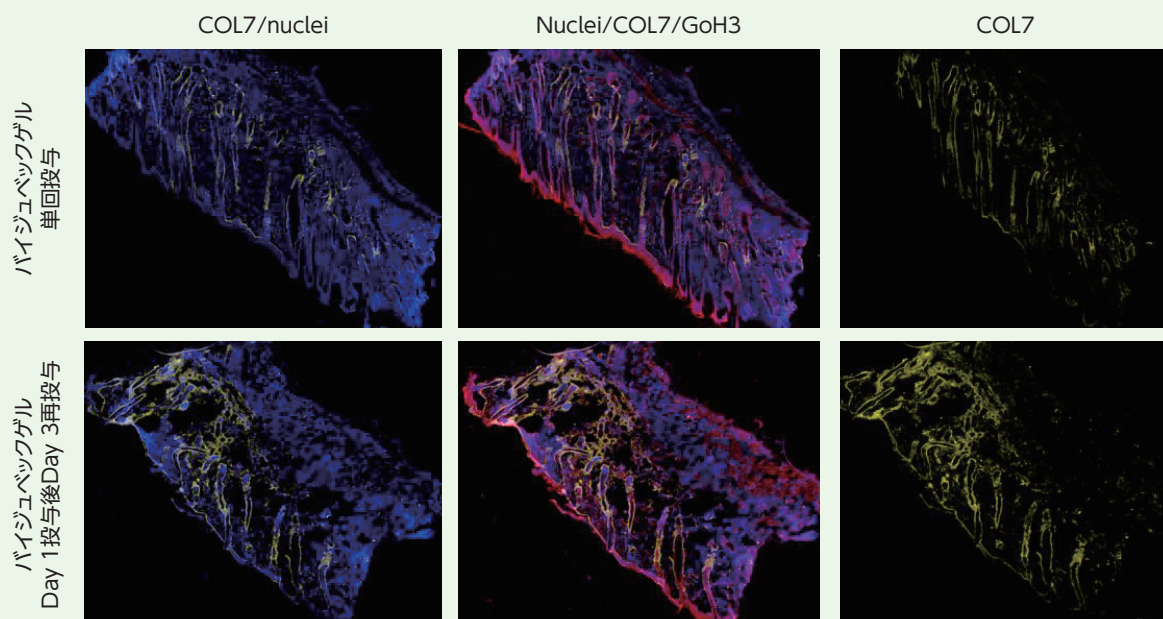
対照: 蛍光レポーターウイルス (HSV-GFP)、バイジュベック-1~9: バイジュベックゲル投与 (それぞれのタイムポイントで別々のマウスから採取)

◆ 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)



● バイジュベックゲル単回又はDay 3再投与後 (Day 7)



開発の経緯

バイジュベックゲルの特徴

製品情報

臨床成績

原理・メカニズム

体内動態

効能・効果又は性能を裏付ける試験

安全性試験

貯蔵方法及び有効期間等

関連情報／主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

効能、効果又は性能を裏付ける試験

開発の経緯

バイジュベックゲルの特徴

製品情報

臨床成績

原理・メカニズム

体内動態

効能、効果又は性能を裏付ける試験

安全性試験

貯蔵方法及び有効期間等

関連情報／主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

◆ 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)

92

8. 安全性試験

(1) 一般毒性試験

1) 単回投与毒性試験^{20,21)}

動物種、例数	投与方法	投与量	主な所見
BALB/cAnNCrI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：無毒性量 (No Observed Adverse Effect Level) 3.45×10^7 PFU/日
BALB/cAnNCrI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²²⁾

動物種、例数	投与量及び投与方法	NOAEL	主な所見
BALB/cAnNCrI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

実施しなかった。

4) がん原性試験

実施しなかった。

5) 生殖発生毒性試験

実施しなかった。

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

実施しなかった。

安全性試験

(2) 安全性薬理試験²³⁾

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ませんでした。

開発の経緯
バイジュベックゲルの特徴
製品情報
臨床成績
原理・メカニズム
体内動態
効能・効果又は性能を裏付ける試験
安全性試験
貯蔵方法及び有効期間等
関連情報／主要文献
製造販売業者の氏名又は名称及び住所

9. 貯蔵方法及び有効期間等

(1) 貯蔵方法

	条件
製剤	凍結（－15℃以下）
HPMCゲル	凍結（－15℃以下）

(2) 有効期間

	期間
製剤	36ヵ月
HPMCゲル	36ヵ月

(3) 安定性²⁴⁾

製剤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	24ヵ月	規格内
加速試験	2～8℃	ATクローズドバイアル	6ヵ月	規格内

測定項目：性状、pH、含量等

10. 関連情報

承認番号	30700FZI00001000
承認年月	2025年7月
薬価基準収載年月	2025年10月
販売開始年月	2025年10月
再審査期間満了年月	2035年7月(10年)
承認条件及び期限	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。

11. 主要文献

- 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年4月アクセス)
- 2) Uitto J, et al. Arch Dermatol Res. 1994; 287: 16-22
- 3) Varki R, et al. J Med Genet. 2007; 44: 181-192
- 4) Intong LR, et al. Clin Dermatol. 2012; 30: 70-77
- 5) Ingen-Housz-Oro S, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004; 18: 649-653
- 6) Bruckner AL, et al. Orphanet J Rare Dis. 2020; 15: 1
- 7) 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。)
- 8) 社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (KB103-001試験) [承認時評価資料]
- 9) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (B-VEC-03試験) [承認時評価資料]
- 10) 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。)
- 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) [承認時評価資料]
- 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) [承認時評価資料]
- 13) Natsuga K, et al. J Dermatol. 2025; 52: 1494-1502 (利益相反：本試験はKrystal Biotech社の支援により行われた。)
- 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])
- 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])
- 16) 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
- 17) 社内資料：ベレマゲン ゲペルパペク (B-VEC) の局所投与における作用機序
- 18) 社内資料：効力を裏付ける *in vitro* 試験 (KB103-IVT-001試験)
- 19) 社内資料：効力を裏付ける *in vivo* 試験 (KB103-IVV-001、-002試験)
- 20) 社内資料：単回局所投与における毒性及び生体内分布

- 21) 社内資料：単回静脈内投与毒性試験
- 22) 社内資料：ID投与における反復投与毒性及び生体内分布
- 23) 社内資料：安全性薬理試験
- 24) 社内資料：安定性のまとめ及び結論

開発の経緯

バイジューベックゲル
の特徴

製品情報

臨床成績

原理・メカニズム

体内動態

効能、効果又は
性能を裏付ける試験

安全性試験

貯蔵方法及び
有効期間等

関連情報／
主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

12. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (資料請求先を含む)

(1) 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

(2) 外国製造再生医療等製品特例承認取得者

Krystal Biotech, Inc. (米国)

(3) 資料請求先

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

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)

電話番号：0120-000-591

開発の経緯

バイジューベックゲル
の特徴

製品情報

臨床成績

原理・メカニズム

体内動態

効能・効果又は
性能を裏付ける試験

安全性試験

貯蔵方法及び
有効期間等

関連情報／
主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

