

審議結果報告書

[類 別] 遺伝子治療用製品 二. ウイルスベクター製品
[一般的名称] ベレマゲン ゲペルパベク
[販 売 名] バイジュベックゲル
[申 請 者] Krystal Biotech, Inc.
選任外国製造再生医療等製品製造販売業者 Freyr Life Sciences 株式会社
[申 請 日] 令和 6 年 10 月 29 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和 7 年 7 月 7 日の再生医療等製品・生物由来技術部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事審議会に報告することとされた。

本品目を承認して差し支えない。条件及び期限付承認に該当せず、10 年間の再審査の対象として指定することが適当である。

なお、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

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。
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。
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。

審査報告書

令和7年6月27日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の再生医療等製品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

〔販売名〕 バイジュベックゲル

〔類別〕 遺伝子治療用製品 二. ウイルスベクター製品

〔一般的名称〕 ベレマゲン ゲペルパペク

〔申請者〕 Krystal Biotech, Inc.

選任外国製造再生医療等製品製造販売業者 Freyr Life Sciences 株式会社

〔申請年月日〕 令和6年10月29日

〔形状、構造、成分、分量又は本質〕

本品は、ヒト COL7 タンパク質を発現する遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス 1 型を主構成体、HPMC ゲルを副構成体とする再生医療等製品である。主構成体は、非増殖性の遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス 1 型 (KOS 株由来) であり、1 つの *ICP22* 遺伝子及び 2 つの *ICP4* 遺伝子領域を欠失し、欠失した 2 つの *ICP4* 遺伝子領域に、サイトメガロウイルスプロモーターの制御下に発現するヒト *COL7A1* 遺伝子を含む。また、副構成体は、投与前に主構成体を希釈するために使用される専用ゲル剤である。

〔申請区分〕 (1 の 1) 新再生医療等製品

〔特記事項〕 希少疾病用再生医療等製品 (指定番号: (R5 再) 第 26 号、令和 5 年 12 月 13 日付け
医薬機審発 1213 第 1 号)

〔審査担当部〕 再生医療製品等審査部

〔審査結果〕

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の栄養障害型表皮水疱症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法で承認して差し支えないと判断した。

〔効能、効果又は性能〕

栄養障害型表皮水疱症

〔用法及び用量又は使用方法〕

通常、週1回、本品の液滴を約1 cm×1 cm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1

cm²あたりの投与量は 2×10^7 PFU (10 µL) 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

[承認条件]

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。
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。
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。

審査報告 (1)

令和 7 年 5 月 26 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] バイジュベックゲル
[類 別] 遺伝子治療用製品 二. ウイルスベクター製品
[一般的名称] ベレマゲン ゲペルパペク
[申 請 者] Krystal Biotech, Inc.
選任外国製造再生医療等製品製造販売業者 Freyr Life Sciences 株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 10 月 29 日
[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、ヒト COL7 タンパク質を発現する遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス 1 型を主構成体、HPMC ゲルを副構成体とする再生医療等製品である。主構成体は、非増殖性の遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス 1 型 (KOS 株由来) であり、1 つの ICP22 遺伝子及び 2 つの ICP4 遺伝子領域を欠失し、欠失した 2 つの ICP4 遺伝子領域に、サイトメガロウイルスプロモーターの制御下に発現するヒト COL7A1 遺伝子を含む。また、副構成体は、投与前に主構成体を希釈するために使用される専用ゲル剤である。

[申請時の効能、効果又は性能]

COL7A1 遺伝子の変異を有する栄養障害型表皮水疱症患者の治療

[申請時の用法及び用量又は使用方法]

週 1 回、本品を約 1 cm×1 cm の格子状になるように創傷へ滴下する。

本品の最大週投与量は、下表に従い年齢に基づき算出する。

年齢	最大週用量 (プラーク形成単位 : PFU)	最大週投与液量 (mL) 注)
3 歳未満	2×10^9	1
3 歳以上	4×10^9	2

注 : 懸濁液と添加ゲルを混合した後の液量

実際の投与液量は、下表に従い創傷面積に基づき算出する。総創傷面積が 60 cm² を超える場合は、最大週投与液量 (1 又は 2 mL) に達するまで、下表に従い総投与液量を算出する。

(修正反映版)

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

治療中の創傷がある場合は、その創傷が閉鎖してから次の新しい創傷の治療を開始すること。

以前に治療した創傷が開いた場合は、その創傷の治療を優先すること（1 回の治療で全ての創傷に本品を投与できない場合がある）。

投与し忘れた場合はできるだけ早く投与し、その後、週 1 回の投与で再開すること。

[目 次]

1.	起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	4
2.	品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
3.	効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	12
4.	非臨床体内動態に関する資料及び機構における審査の概略	15
5.	非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略	18
6.	臨床体内動態に関する資料及び機構における審査の概略	23
7.	臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	28
8.	リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略	64
9.	カルタヘナ法第四条に基づく遺伝子組換え生物等の第一種使用等に関する規程への対応 について	65
10.	機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	65
11.	審査報告（1）作成時における総合評価	65

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1.1 申請品目の概要

本品は、DEB の原因遺伝子であるヒト *COL7A1* 遺伝子を搭載した非増殖性組換え HSV-1 を成分とする再生医療等製品である。HSV-1 の KOS 株に由来し、hCMV プロモーター、ヒト *COL7A1* 遺伝子及び BGH のポリアデニル化シグナル配列から構成される遺伝子発現カセットが組み込まれている。患者の創傷部位に塗布された本品が真皮のヒト皮膚線維芽細胞及び表皮のヒトケラチノサイトに感染することにより、本品のウイルスゲノムは細胞の核内にエピソームとして留まるとともに、ヒト皮膚線維芽細胞及びヒトケラチノサイトにおいて機能的な COL7 タンパク質を発現する。発現した COL7 タンパク質により、AF が形成され、表皮と真皮が繋ぎ止められることで、DEB 患者の創傷を治癒する効果が期待される。

本品は、「栄養障害型表皮水疱症」を予定される効能、効果又は性能として、令和 5 年 12 月 13 日付けで希少疾病用再生医療等製品に指定されている（指定番号：(R5 再) 第 26 号）。

1.2 開発の経緯等

DEB は、遺伝性の結合組織の疾患である EB の 4 大病型（単純型、接合部型、栄養障害型及びキンドライ症候群）のうちの 1 つであり、COL7 タンパク質を発現する *COL7A1* 遺伝子の変異によって引き起こされる水疱形成皮膚疾患である。COL7 タンパク質は、基底膜を介して皮膚の表皮を真皮に付着させる役割を担う AF の主成分である。

DEB は、遺伝形式により RDEB 及び DDEB の 2 種類に大別される。RDEB は、DDEB と比較して重症な病型である。RDEB は、常染色体劣性であり、RDEB 患者の皮膚では *COL7A1* 遺伝子の無発現変異により、COL7 タンパク質の発現は著しく減少、又は完全に消失している。DDEB は、常染色体優性であり、DDEB 患者の皮膚では変異した COL7 タンパク質により AF の形成が不安定になると考えられている。DEB は出生時より発症しうる疾患であり、皮膚の脆弱性、表皮と真皮の分離（水疱形成）、稗粒腫、瘢痕化等の臨床症状を特徴とする。持続性的水疱形成は出生時から始まり、細菌感染による高い死亡リスクの一因となっている。さらに、悪性度が高く生命を脅かす扁平上皮癌を発症するリスクが高い。

本邦では EB は指定難病に指定されている。また、本邦における RDEB 及び DDEB の有病率は、100 万人あたり 2.6～3.6 人とされている。

現在、DEB の主な治療法は対症療法に限定され、複数の創傷の症状を管理し、外傷と感染を減らすことが行われている。

本品については、申請者により、2 歳以上の RDEB 患者を対象とした海外第 I / II 相試験（KB103-001 試験）が 2018 年 5 月から実施された。また、6 カ月齢以上の DEB 患者を対象とした海外第 III 相試験（B-VEC-03 試験）が 2020 年 8 月から実施された。その後、B-VEC-03 試験を完了した患者に本品を継続投与し、本品未投与の DEB 患者には本品を新規に投与する海外第 III 相試験（B-VEC-EX-02 試験）が 2021 年 5 月から実施された。また、本邦においては、2 カ月齢以上の DEB 患者を対象とした国内第 III 相試験（B-VEC-EX-02-JP 試験）が 2020 年 12 月から実施された。

米国では、B-VEC-03 試験を主要な試験成績として、2023 年 5 月に「VYJUVEK is a herpes-simplex virus type 1 (HSV-1) vector-based gene therapy indicated for the treatment of wounds in patients 6 months of age and older with dystrophic epidermolysis bullosa with mutation(s) in the collagen type VII alpha 1 chain (*COL7A1*) gene.」

を効能・効果として承認された。

EU では、B-VEC-03 試験を主要な試験成績として、2025 年 4 月に「Vyjuvek is indicated for the treatment of wounds in patients with dystrophic epidermolysis bullosa (DEB) with mutation(s) in the *collagen type VII alpha 1 chain (COL7A1)* gene, from birth.」を効能・効果として承認された。

今般、B-VEC-03 試験を主要な試験成績として、本品の承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本品は、HSV-1 (KOS 株) の基本骨格を有し、CMV プロモーター、ヒト *COL7A1* 遺伝子及び BGH のポリアデニル化シグナル配列からなる遺伝子発現カセットを 2 コピー搭載した遺伝子組換え HSV-1 である。

本品は、KOS 株のゲノム¹⁾ に 2 コピー存在する *ICP4* 遺伝子の両方を欠失させることにより、増殖能を欠失している。欠失した 2 つの *ICP4* 遺伝子領域に、それぞれ *COL7A1* 遺伝子²⁾ 発現カセットが挿入されている。また、細胞毒性を低減させることを目的として *ICP22* 遺伝子を欠失させている。

2.1 原薬

2.1.1 原薬製造用の細胞基材の調製及び管理

原薬製造用の産生細胞として、Vero 細胞が使用される。[REDACTED] から入手した Vero 細胞を起源とし、[REDACTED] 遺伝子及び *ICP4* 遺伝子を発現する安定発現株が作製された。[REDACTED] 遺伝子の発現量を指標に最適なクローンが選択され、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び LIVCA に対する特性解析及び純度試験が、ICH Q5A (R2) 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。実施された外来性感染性物質に対する試験は、表 1 のとおりである。実施された試験項目の範囲で、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

原薬製造用 MCB 及び WCB は、[REDACTED] で保管される。MCB の [REDACTED] が、WCB は [REDACTED] 更新される。

¹⁾ 本品のベクターバックボーンの配列には、野生型 KOS 株の公開配列から作製した参照配列と比較して複数の変異が確認されているものの、これらの変異は、いずれも本品の有効性及び安全性に影響を与えるものではないことが説明されている。

²⁾ 2 つの遺伝子座に挿入された *COL7A1* 遺伝子のいずれについても、ORF [REDACTED] 位の [REDACTED] が [REDACTED] に置換されたバリエーションが一定の割合で含まれる。当該変異により、本品から発現するヒト COL7 タンパク質 $\alpha 1$ 鎖のアミノ酸の一次構造における [REDACTED] 番目の [REDACTED] が [REDACTED] に置換されるものの、当該変異による COL7 タンパク質の機能への影響はないと説明されている。また、当該変異を有するバリエーションの割合は MVB から製剤までの製造工程を経ても変動せず一貫しており、臨床試験において使用された製剤ロット間においても同程度であることが説明されている。

表 1 MCB、WCB 及び LIVCA に対して実施された外来性感感染性物質に関する試験

<i>in vitro</i> ウイルス試験 (█████、█████ 及び █████)
<i>in vivo</i> ウイルス試験 (█████、█████、█████ 及び █████) *1
ウシウイルス試験 (█████、█████ 及び █████ (█████)、█████ (█████)、█████、█████、█████ 及び █████ (█████ 及び █████)) *1
ブタウイルス試験 (█████ (█████)、█████ (█████ 及び █████)、█████ (█████)、█████ (█████)、█████、█████ 及び █████ (█████ 及び █████)、█████ 及び █████ (█████)、█████ (█████)) *1
ヒトウイルス試験 (█████ *1、█████ *1、█████ *1、█████ *1、█████ *2)
サルウイルス試験 (█████ *1、█████ *1、█████ *1、█████ *1、█████ *1、█████ *1、█████ *1、█████ *1、█████ *1、█████ *2)
ウシウイルス試験 (█████) *2
電子顕微鏡観察*1
逆転写酵素活性試験*1
マイコバクテリア試験*1
無菌試験*3
マイコプラズマ試験*3
アコレプラズマ試験*2

*1: █████ 及び █████ で実施

*2: █████ でのみ実施

*3: █████ 及び █████ で実施

2.1.2 原薬製造用のウイルスシードストックの調製及び管理

█████ より購入した HSV-1 KOS 株の 1 つの *ICP22* 遺伝子及び 2 つの *ICP4* 遺伝子を欠失させ、欠失した 2 つの *ICP4* 遺伝子領域にそれぞれヒト *COL7A1* 遺伝子発現カセットを挿入してウイルスが作製された。█████ による力価、█████ 及び █████ を指標に最適なプラークが選択され、ウイルスシードが調製された。ウイルスシードを MCB 及び WCB に感染させることにより、原薬製造用の MVB 及び WVB が調製された。

MVB 及び WVB に対する特性解析及び純度試験が、ICH Q5A (R2) ガイドラインに従って実施された。実施された外来性感感染性物質に対する試験は、表 2 のとおりである。実施された試験項目の範囲で、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感感染性物質は検出されなかった。

MVB 及び WVB は █████℃以下で保管される。MVB の █████ が、WVB は █████ 更新される。

表 2 MVB 及び WVB に対して実施された外来性感感染性物質に関する試験

<i>in vitro</i> ウイルス試験 (█████、█████ 及び █████)
<i>in vivo</i> ウイルス試験 (█████、█████、█████ 及び █████) *1
ウシウイルス試験 (█████、█████、█████ 及び █████ (█████)、█████、█████ 及び █████ (█████)) *1
サルウイルス試験 (█████) *1
ブタウイルス試験 (█████、█████) *1
█████ (█████、█████、█████、█████、█████、█████、█████、█████、█████、█████ 及び █████ 型) 試験*1
█████ 試験*1
█████ 試験
逆転写酵素活性試験*1
無菌試験
マイコプラズマ試験

*1: █████ でのみ実施

2.1.3 製造方法

原薬の製造工程は、WCB 融解及び培養、█████、█████、█████、█████、█████、█████

及び、滅菌ろ過、並びに最終ろ過（充填）からなる。

重要工程は、工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.4 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程で使用される Vero 細胞以外の生物由来原料等は表 3 のとおりであり、いずれも生物由来原料基準への適合性が確認されている。

表 3 Vero 細胞以外の生物由来原料等

原料等名	動物	使用部位	使用工程
FBS①	ウシ	血液	、及びの調製
FBS②	ウシ	血液	及びの調製及び原薬の製造工程（）

また、原薬の製造工程において、工程のに対しマイコプラズマ否定試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験が、工程後のに対し無菌試験がそれぞれ実施される。

2.1.5 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 A、製法 B、製法 C、製法 D 及び製法 E（申請製法）とする）。

- 製法 A から製法 B：の変更、の変更及び工程の削除
- 製法 B から製法 C：の変更、の変更、の変更、の変更、の変更及び工程前の工程の削除
- 製法 C から製法 D：工程の追加
- 製法 D から製法 E（申請製法）：工程の変更、の変更及びの変更

各臨床試験に使用された製剤の製造に用いられた原薬の製法は、表 4 のとおりである。

表 4 臨床試験に使用された製剤の製造に用いられた原薬の製法

製法 A	KB103-001 試験
製法 B	KB103-001 試験
製法 C	B-VEC-03 試験、B-VEC-EX-02 試験
製法 D	B-VEC-EX-02 試験
製法 E（申請製法）	B-VEC-EX-02 試験、B-VEC-EX-02-JP 試験

これらの製法変更に伴い、品質特性の同等性/同質性評価が実施された。なお、本品は製剤まで連続的に製造されることから、それぞれの製法の原薬を用いて製造された製剤を用いて評価された。

各製法変更において、製法変更前後の原薬を用いて製造された製剤間の同等性/同質性が確認されている。

2.1.6 特性

2.1.6.1 構造及び特性

実施された特性解析は、表 5 のとおりである（生物活性の特性解析については 3 項参照）。

表 5 特性解析における評価項目

ウイルス粒子の特性	、ゲノムサイズ、COL7A1 遺伝子配列、
不純物	、及び

2.1.6.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

2.1.6.1 における特性解析結果に基づき、不純物1*、不純物2* 及び不純物3* が目的物質由来不純物とされた。不純物1* は製剤の規格及び試験方法により適切に管理されている。不純物2* 及び不純物3* は製造工程で管理されている。

2.1.6.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP、不純物4* 及び不純物5* が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。また、いずれの製造工程由来不純物も製剤の規格及び試験方法により適切に管理されている。

2.1.7 原薬の管理

原薬製造工程と製剤製造工程は連続して実施され、原薬として長期保管されないことから、原薬に対する規格及び試験方法は設定されていない。

2.1.8 原薬の安定性

原薬製造工程と製剤製造工程は連続して実施され、原薬として長期保管されないことから、原薬に対する安定性試験は実施されていない。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル（1 mL）に 5×10^9 PFU/mL の原薬を 1.0 mL 含有する外用剤である。製剤にはグリセリン、塩化ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム二水和物又はリン酸水素二ナトリウム七水和物³⁾、塩化カリウム、リン酸二水素カリウム及び注射用水が副成分として含まれる。

*承認情報提供時に置き換えた。

³⁾ 副成分として 社製又は申請者が調製した 10%グリセリン含有 DPBS が使用される。申請者が調製した 10%グリセリン含有 DPBS にはリン酸水素二ナトリウム、 社製 10%グリセリン含有 DPBS にはリン酸水素二ナトリウムがそれぞれ使用されているが、リン酸水素二ナトリウム無水和物としての最終濃度は同一である。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬保管、原薬混合、充填、打栓・表示、試験及び保管工程からなる。なお、原薬の滅菌ろ過工程以降、製剤の保管工程までは閉鎖系で実施される。

重要工程は設定されていない。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

また、製剤の製造工程後、主構成体の製剤と副構成体の HPMC ゲルの同梱、表示及び保管を行う工程が設定されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発工程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 I 及び製法 II（申請製法）とする）。

- 製法 I から製法 II（申請製法）：██████の変更、██████の変更、██████の変更、██████の変更及び██████の変更

各臨床試験に使用された製剤の製法は、表 6 のとおりである。

表 6 臨床試験に使用された製剤の製法

製法 I	KB103-001 試験
製法 II（申請製法）	B-VEC-03 試験、B-VEC-EX-02 試験、 B-VEC-EX-02-JP 試験

製法 I から製法 II への製法変更は、原薬製造工程の製法 B から製法 C への変更と同時に行われており、製剤の製法変更前後の品質特性の同等性/同質性評価は、原薬の製法変更前後の評価と合わせて実施された（2.1.5 項参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（COL7 タンパク質発現、██████、██████、粒子径）、pH、純度試験（増殖性 HSV、宿主細胞由来 DNA、HCP、██████、██████、総タンパク質）、エンドトキシン、無菌、マイコプラズマ否定試験（未加工/未精製バルクに対する試験）、外来性ウイルス（未加工/未精製バルクに対する試験（*in vitro* ウイルス試験（██████、██████及び██████））、██████、HSV ゲノムコピー数、██████、採取容量、██████（██████結合親和性）及び定量法（プラーク形成法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験の概略は、表 7 のとおりである。

表 7 製剤の主要な安定性試験の概略

試験名	原薬製法	ロット数 ^{*1}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 D	3	−20±5℃	36 カ月	シクロオレフィンコポリマー製 バイアル及び 熱可塑性エラストマー栓
	製法 E (申請製法)	3 ^{*2}		■ カ月 ^{*3}	
	製法 E (申請製法)	1		■ カ月 ^{*3}	
	製法 D	3	■ カ月		
	製法 E (申請製法)	3 ^{*2}	−80±10℃	24 カ月 ^{*3}	
加速試験	製法 D	3	2〜8℃	■ カ月	
苛酷試験	製法 D	1	凍結融解を■回繰り返す		
	製法 E (申請製法)	1	■℃	■ カ月	ポリプロピレン製チューブ
使用時安定性 ^{*4}	製法 E (申請製法)	1	■℃で■日間保存した後、 4℃で7日間保存		合成ゴム ^{*5} 製ガスケット、 ポリカーボネート製シリンジ 及びポリプロピレン製キャップ
	製法 F ^{*6}	1	−20±5℃	42 日	

*1：製法 II（申請製法）で製造された製剤を使用

*2：■℃で ■～■ カ月保存した後の製剤を使用

*3：■ カ月まで継続中

*4：試験には製法 4（申請製法）で製造された HPMC ゲルを使用

*5：ポリイソプレン/スチレンブタジエンゴム

*6：製法 E の製造スケールを ■ 倍にした製法で製造した原薬を使用

長期保存試験では、製法 D 製剤 1 ロットにおいて ■℃で ■ カ月保存した際に ■ が管理基準値を逸脱し、その他のロットにおいても減少傾向が認められた。申請者は、当該逸脱及び減少傾向は分析法のばらつきによるものと考察している。その他の評価項目については、いずれの条件でも実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、■ カ月時点で ■ 及び ■ (■) の減少傾向が認められた。

使用時安定性試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、製剤の有効期間は、シクロオレフィンコポリマー製バイアル及び熱可塑性エラストマー栓を用いて-15℃以下で保存するとき、36 カ月と設定された。また、製剤と HPMC ゲルを混合して調製した後、合成ゴム製ガスケット、ポリカーボネート製シリンジ及びポリプロピレン製キャップを用いて-20±5℃で 6 週間保存することが可能とされた。

2.3 HPMC ゲル

2.3.1 処方並びに設計

HPMC ゲルは、1 バイアル（2 mL）に、HPMC、トロメタモール、塩化ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム七水和物、リン酸二水素カリウム及び注射用水を含む溶液 1.5 mL が充填されている。1 製剤に 1 本添付されている。

2.3.2 製造方法

HPMC ゲルの製造工程は、調製、充填、滅菌・試験・保管、表示及び保管工程からなる。

重要工程は、■、■及び■工程とされている。

HPMC ゲルの製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.3.3 製造工程の開発の経緯

HPMC ゲルの開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 1、製法 2、製法 3 及び製法 4（申請製法）とする）。

- 製法 1 から製法 2：[] の変更、[] の変更、[] の変更及び [] の変更
- 製法 2 から製法 3：[] の変更、[] の変更、[] の変更及び [] の変更
- 製法 3 から製法 4（申請製法）：[] の変更、[] の変更、[] の変更、[] 工程の追加及び [] の変更

各臨床試験に使用された HPMC ゲルの製法は、表 8 のとおりである。

表 8 臨床試験に使用された HPMC ゲルの製法

製法 1	KB103-001 試験 ^{*1}
製法 2	B-VEC-03 試験
製法 3	B-VEC-03 試験、B-VEC-EX-02 試験
製法 4（申請製法）	B-VEC-EX-02 試験、B-VEC-EX-02-JP 試験

^{*1}：第Ⅱ相 a パートでは海外で市販されている Plurigel を使用

2.3.4 HPMC ゲルの管理

HPMC ゲルの規格及び試験方法として、性状、確認試験（[]）、pH、浸透圧、エンドトキシン、無菌及び採取容量が設定されている。

2.3.5 HPMC ゲルの安定性

HPMC ゲルの主な安定性試験の概略は、表 9 のとおりである。

表 9 HPMC ゲルの主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数 ^{*1}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	-20±5℃	36 カ月	ガラス製バイアル 及び ブロムブチルエラストマー栓
	3	[]℃	[] カ月	
加速試験	3	[]℃ %RH±%RH	[] カ月	
苛酷試験	3	[]℃ %RH±%RH	[] カ月	

^{*1}：申請製法で製造された HPMC ゲルを使用

長期保存試験では、いずれの条件でも実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、[] の低下が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化が大きくなった。

以上より、HPMC ゲルの有効期間は、ガラス製バイアル及びブロムブチルエラストマー栓を用いて-15℃以下で保存するとき、36 カ月と設定された。

2.4 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータの管理、工程内管理、並びに規格及び試験方法の組合せによる本品の品質管理戦略が構築された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、

2.1.6.2 項及び 2.1.6.3 項参照)。

- CQA の特定：

本品の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

- 原薬又は製剤の CQA

無菌、エンドトキシン、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXX、XXXX、XXXXXXXXXX、性状、pH、確認試験 (XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXX
XXXXXXXXXX)、XXXXXXXXXXXXXX、含量、XXXXXXXXXX、XXXX (XXXXXXXXXX
XXXX)、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX

- HPMC ゲルの CQA

無菌、エンドトキシン

- 工程の特性解析

CQA への影響に基づくリスクアセスメントにより工程パラメータが分類され、各工程の特性解析が実施された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬、製剤及び HPMC ゲルの品質は適切に管理されていると判断した。

3. 効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び機構における審査の概略

本品の効力又は性能を裏付ける試験に関する資料として、以下に示す非臨床試験用ベクターを用いた *in vitro* 試験並びに BALB/c マウス及び *Col7a1^{flNeo/flNeo}* マウスを用いた *in vivo* 試験の成績等が提出された。なお、これらの試験に使用された非臨床試験用ベクターは、本品とは異なる MVB に由来するものの、本品と同じ *ICP4* 遺伝子及び *ICP22* 遺伝子を欠失させた KOS 株に由来することから、非臨床試験用ベクターを使用した非臨床薬理試験から本品の効力又は性能を評価することは可能と申請者は説明している。

3.1 *in vitro* 試験

3.1.1 RDEB 患者由来ヒト皮膚線維芽細胞及びヒトケラチノサイトを用いた試験 (CTD 4.2.1.1-1)

3.1.1.1 RDEB 患者由来ヒト皮膚線維芽細胞及びヒトケラチノサイトにおける COL7 タンパク質発現

RDEB 患者由来ヒト皮膚線維芽細胞及びヒトケラチノサイトに非臨床試験用ベクター (媒体：DPBS・10%グリセロール混合液) を MOI 0.3、1 及び 3 で感染させた際の、48 時間後におけるヒト COL7 タンパク質の発現が免疫蛍光染色法及びウェスタンブロット法により評価された。

免疫蛍光染色法及びウェスタンブロット法による評価の結果、ヒト COL7 タンパク質は、非臨床試験用ベクター感染細胞では非感染細胞と比べて、いずれの MOI においても発現の増加傾向が認められた。

3.1.1.2 RDEB 患者由来ヒトケラチノサイトのラット由来 COL1 タンパク質及びヒト由来フィブロネクチンへの接着

非臨床試験用ベクター (媒体：DPBS・10%グリセロール混合液) 又はモック (DPBS・10%グリセロール混合液) を感染させた RDEB 患者由来ヒトケラチノサイトについて、ラット尾由来 COL1 タンパク質⁴⁾ コートプレート又はヒト血漿由来フィブロネクチン⁴⁾ コートプレートへの接着性が、細胞接着アッセ

⁴⁾ 真皮に存在し、COL7 タンパク質と相互作用することで表皮と真皮の接着に寄与するタンパク質。

イ⁵⁾により評価された。

細胞接着アッセイによる評価の結果は表 10 のとおりであり、非臨床試験用ベクターを感染させた RDEB 患者由来ヒトケラチノサイトでは、COL7 タンパク質によりラット COL1 タンパク質及びヒトフィブロネクチンを介してプレートに接着する細胞数が増加する傾向が認められた。

表 10 細胞接着アッセイの結果

	ラット尾由来 COL1 タンパク質		ヒト血漿由来フィブロネクチン	
	コーティングなし	■ µg/mL ^{*1}	コーティングなし	■ µg/mL ^{*2}
モック	0.0854±0.0159	0.1409±0.0078	0.0756±0.0014	0.1313±0.0051
MOI 0.1	0.0720±0.0056	0.1950±0.0252	0.0741±0.0016	0.1543±0.0132
MOI 0.3	0.0757±0.0013	0.2436±0.0385	0.0729±0.0040	0.2385±0.0238
MOI 1	0.0841±0.0002	0.2310±0.0164	0.0711±0.0045	0.2319±0.0027

吸光度 (平均値±標準偏差)

*1: ■ 及び ■ µg/mL のラット尾由来 COL1 タンパク質をコーティングしたプレートの吸光度は ■ µg/mL と同様の結果であった。

*2: ■ 及び ■ µg/mL のヒト血漿由来フィブロネクチンをコーティングしたプレートの吸光度は ■ µg/mL と同様の結果であった。

3.2 in vivo 試験

3.2.1 BALB/c マウスを用いた試験 (CTD 4.2.1.1-2)

雄性 BALB/c マウスに対し、非臨床試験用ベクター 4.8×10^7 PFU/100 µL 又は DPBS・10%グリセロール混合液 100 µL が単回皮内投与された。また、予め皮膚を創傷操作⁶⁾した雄性 BALB/c マウスの損傷皮膚に対し、非臨床試験用ベクター 4.8×10^7 PFU/120 µL 又は 3%HPMC 120 µL が単回塗布された。

皮内投与又は塗布日を 1 日目としたときの 3 日目及び 6 日目の皮膚生検試料における、COL7A1 遺伝子の mRNA 発現量がリアルタイム qPCR 法により評価された。また、ヒト COL7 タンパク質の基底膜への局在が免疫蛍光染色法により評価された。

リアルタイム qPCR 法による評価の結果は表 11 に示すとおりであり、非臨床試験用ベクター投与群では、いずれの投与経路においても 3 日目及び 6 日目それぞれの時点において同程度の mRNA 発現量が確認された。

⁵⁾ コーティングをしていない 96 well プレート並びに ■、■ 及び ■ µg/mL のラット尾由来 COL1 タンパク質又はヒト血漿由来フィブロネクチンをコーティングした 96 well プレートに、本品を MOI 0.1、0.3 及び 1 で感染させたヒトケラチノサイト又はモックを感染させたヒトケラチノサイトが播種された。COL1 タンパク質又はフィブロネクチンに結合した細胞がクリスタルバイオレットで染色され、吸光度が測定された。

⁶⁾ 創傷又は瘡痕が作成された。創傷は、鋭利なはさみを用いて直径 5~6 mm の皮膚組織を除去することで作成された。瘡痕は皮膚を擦過した後、22 G の針で表層を穿孔することで作成された。

表 11 投与/塗布後 3 日目及び 6 日目における *COL7A1* 遺伝子の mRNA 量

動物	投与経路	被験物質	用量 (PFU/投与部位)	mRNA 量 ^{*3} (コピー数/100 ng RNA)	
				3 日目	6 日目
雄性マウス (BALB/c)	皮内投与	媒体 ^{*1}	0	1.24×10^0	1.65×10^{-1}
		非臨床試験用 ベクター ^{*1}	4.8×10^7	$9.15 \times 10^4 \pm 1.58 \times 10^4$	$3.30 \times 10^3 \pm 1.29 \times 10^3$
	損傷皮膚塗布 (創傷皮膚)	媒体 ^{*2}	0	$3.72 \times 10^1 \pm 3.07 \times 10^1$	$1.47 \times 10^2 \pm 1.36 \times 10^2$
	損傷皮膚塗布 (創傷皮膚)	非臨床試験用 ベクター ^{*2}	4.8×10^7	$1.17 \times 10^5 \pm 3.08 \times 10^4$	$1.54 \times 10^3 \pm 1.18 \times 10^3$
	損傷皮膚塗布 (癒痕皮膚)			$3.92 \times 10^4 \pm 1.02 \times 10^4$	$5.16 \times 10^3 \pm 2.47 \times 10^3$

*1：媒体は 10%グリセロール・DPBS

*2：媒体は 3%HPMC

*3：平均値±標準誤差（標準誤差がある結果は 2 又は 3 匹の結果。標準誤差がない結果は 1 匹の結果）。

免疫蛍光染色法による評価の結果、いずれの時点及び投与方法においてもヒト COL7 タンパク質が基底膜に局在することが確認された。

3.2.2 *Col7a1*^{flNeo/flNeo} マウスを用いた試験 (CTD 4.2.1.1-3)

Col7a1^{flNeo/flNeo} マウス⁷⁾ 3 匹を用いた評価が行われた。各個体の背部皮下 4 カ所への投与検体及び評価期間は以下のとおりである。

個体 1：1 カ所に対照溶液 (GFP-HSV⁸⁾)、3 カ所に非臨床試験用ベクター 4.6×10^7 PFU が単回 (1 日目) 皮内投与され、3 日目に評価された。

個体 2：1 カ所に対照溶液 (PBS)、3 カ所に非臨床試験用ベクター 4.6×10^7 PFU が単回 (1 日目) 皮内投与され、7 日目に評価された。

個体 3：1 カ所に対照溶液 (PBS)、3 カ所に非臨床試験用ベクター 4.6×10^7 PFU が反復 (1 日目及び 3 日目) 皮内投与され、7 日目に評価された。

各個体の各々の評価時点において、*COL7A1* 遺伝子の mRNA 量がリアルタイム qPCR 法により、COL7 タンパク質の基底膜への局在が免疫蛍光染色法により評価された。また、個体 1 は、3 日目における AF 形成が IEM 観察により評価された。

リアルタイム qPCR 法による評価の結果は表 12 に示すとおりであり、非臨床試験用ベクターを投与した投与部位においては、いずれの評価時点においても *COL7A1* 遺伝子の mRNA の発現が確認された。

⁷⁾ COL7 タンパク質を低発現する RDEB 疾患モデルマウス。なお、対照溶液及び非臨床試験用ベクターがそれぞれ雌雄のいずれに投与されたのか、記録されていない。

⁸⁾ GFP を発現する遺伝子を搭載した HSV

表 12 単回投与マウスの 3 日目及び 7 日目並びに反復投与マウスの 7 日目における COL7A1 遺伝子の mRNA 量

動物	投与経路	投与期間 (投与日)	個体 番号	被験物質	用量 (PFU/投与部位)	mRNA 量*2 (コピー数/100 ng RNA)	
						3 日目	7 日目
Col7a1 ^{flNeo/flNeo} マウス	皮内 投与	単回投与 (1 日目)	1	GFP-HSV*1	0	LOD 以下	—
				非臨床試験用 ベクター*1	4.6×10^7	$3.02 \times 10^4 \sim$ 1.84×10^5	—
			2	PBS	0	—	LOD 以下
				非臨床試験用 ベクター*1	4.6×10^7	—	$2.26 \times 10^2 \sim$ 1.03×10^4
		反復投与 (1 及び 3 日目)	3	PBS	0	—	LOD 以下
				非臨床試験用 ベクター*1	4.6×10^7	—	$8.00 \times 10^3 \sim$ 3.57×10^4

*1：媒体は 10%グリセロール・DPBS

*2：非臨床試験用ベクターは投与部位 3 カ所の値、GFP-HSV 及び PBS は投与部位 1 カ所の値である。

免疫蛍光染色法による評価の結果、いずれの時点においても非臨床試験用ベクターを投与した投与部位においてはヒト COL7 タンパク質の基底膜への局在が確認された。

IEM 観察による評価の結果、単回投与マウスの 3 日目の基底膜付近における AF 形成が確認された。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の DEB に対する効果について、以下のように説明している。

in vitro 試験において、非臨床試験用ベクターを感染させた際に RDEB 患者由来ヒト皮膚線維芽細胞及びヒトケラチノサイトにおけるヒト COL7 タンパク質の増加が認められ、また、非臨床試験用ベクターを感染させた RDEB 患者由来ヒトケラチノサイトは、ラット COL1 タンパク質及びヒトフィブロネクチンを介してプレートに接着する細胞数が増加する傾向が認められた。

BALB/c マウスを用いた *in vivo* 試験において、皮内投与及び損傷皮膚塗布のいずれの投与経路によっても、同程度の COL7A1 遺伝子の mRNA が確認され、ヒト COL7 タンパク質が基底膜に局在することが確認された。また、RDEB 疾患モデルマウスである Col7a1^{flNeo/flNeo} マウスを用いた *in vivo* 試験において、COL7A1 遺伝子の mRNA の発現、ヒト COL7 タンパク質の基底膜への局在及び基底膜付近における AF の形成が確認された。

なお、DDEB 患者由来細胞及び DDEB モデル動物を用いて本品の効果を評価した *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験はないものの、変異型 COL7 タンパク質の存在下で野生型 COL7 タンパク質を過剰発現させると、AF の安定性が正常化することが報告されている (J Biol Chem. 2009; 284: 30248-56) ことから、本品は DDEB 患者の創傷治療に対しても有効であると考ええる。

以上より、本品を DEB 患者の皮膚に塗布することで線維芽細胞及びケラチノサイトにおいて COL7 タンパク質が発現し、COL7 タンパク質が基底膜に局在することにより AF が形成され、DEB 患者の表皮が基底膜に係留されることで創傷閉鎖が期待されると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

本品の非臨床体内動態に関する資料として、マウスを用いた単回経皮投与毒性試験及び反復皮内投与

毒性試験の成績が提出された。

4.1 分析法

本品の非臨床体内動態評価において、本品の gDNA 濃度は qPCR 法により測定された。

4.2 非臨床生体内分布

4.2.1 ベクターの生体内分布

本品を用いた表 13 に示す試験及び非臨床試験用ベクターを用いた表 14 に示す試験が実施され、毒性試験の中で各組織への本品の gDNA の分布が評価された。なお、反復皮内投与毒性試験に使用された非臨床試験用ベクターは、本品とは異なる MVB に由来するものの、製法 C (2.1.5 項参照) で製造されており、本品とはヌクレオカプシド、テグメント、エンベロープ、表面糖タンパク質等が同一のベクター構造を有していることから、非臨床試験用ベクターを用いた反復皮内投与毒性試験の結果から本品の生体内分布を評価することは可能と申請者は説明している。

表 13 単回経皮投与毒性試験

試験系	投与経路	観察期間	用量 (PFU/body)	結果概要	添付資料
雌マウス (BALB/c)	損傷皮膚* ¹ 塗布	2 日間 及び 34 日間* ²	0* ³ 、 3.48×10^7 * ⁴	投与後 2 日目及び 34 日目において、血中から本品の gDNA は検出されなかった。 投与後 2 日目において、全例の投与部位の皮膚で本品の gDNA が確認された。また、骨髄で本品の gDNA が確認されたが、その他の組織（腋窩リンパ節、骨髄、脳、心臓、鼠径リンパ節、腎臓、肝臓、肺、卵巣及び脾臓）からは検出されなかった。	4.2.3.1-2

*1：創傷は、滅菌されたはさみを用いて直径約 6 mm の皮膚組織を除去することで作成された。

*2：血液は投与後 2 日目及び 34 日目に測定され、その他の組織（投与部位の皮膚を含む）は投与後 2 日目にのみ測定された。

*3：媒体は 10%グリセロール・3.0% HPMC・DPBS

*4：媒体は 10%グリセロール・3.0% HPMC・DPBS であり、 3.48×10^8 PFU/mL の濃度で調製した被験物質 100 µL が背部皮膚創傷部位に塗布された。

表 14 反復皮内投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間/ 観察期間	用量 (PFU/body)	結果概要	添付資料
雌雄 マウス (BAL B/c)	皮内	単回投与 ＋観察期間 3 日 1 回/週、5 回投与 ＋観察期間 1 日、 30 日間	0*1 6.9×10 ⁶ *2 3.45×10 ⁷ *3	<単回投与> 血液からは本品の gDNA は検出されなかったが、全例の投与部位の皮膚から本品の gDNA が検出された。 また、6.9×10⁶ PFU/body 投与群では、腋窩リンパ節及び鼠径リンパ節から、3.45×10⁷ PFU/body 投与群では、腋窩リンパ節、脳、腎臓及び精巣で本品の gDNA が検出された。その他の組織（骨髄、心臓、肝臓、肺、脾臓及び卵巣）では検出されなかった。 <5 回投与> 血液からは 6.9×10⁶ PFU/body 投与群及び 3.45×10⁷ PFU/body 投与群ともに、投与後 1 日目に本品の gDNA が検出されたが、投与後 30 日目には検出されなかった。 投与部位の皮膚において、6.9×10⁶ PFU/body 投与群及び 3.45×10⁷ PFU/body 投与群ともに、投与後 1 日目に全例の皮膚から本品の gDNA が検出されたが、投与後 30 日目では、6.9×10⁶ PFU/body 投与群でのみ検出された。 6.9×10⁶ PFU/body 投与群では、投与後 1 日目に腋窩リンパ節、鼠径リンパ節及び脾臓で、投与後 30 日目に腎臓で本品の gDNA が検出された。3.45×10⁷ PFU/body 投与群では、投与後 1 日目に腋窩リンパ節、骨髄、脳、鼠径リンパ節及び脾臓、投与後 30 日目に腋窩リンパ節及び鼠径リンパ節で本品の gDNA が検出された。 その他の組織（精巣及び卵巣）では検出されなかった。なお、心臓、肝臓及び肺については、投与後 30 日目では検討されていない。	4.2.3.2-1

*1：媒体は 10%グリセロール・DPBS

*2：媒体は 10%グリセロール・DPBS であり、1.38×10⁸ PFU/mL の濃度の被験物質 50 µL が皮内投与された。

*3：媒体は 10%グリセロール・DPBS であり、6.9×10⁸ PFU/mL の濃度の被験物質 50 µL が皮内投与された。

4.2.2 排出

本品の排出を評価するための非臨床試験は実施されていない。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の体内動態について以下のように説明している。

マウスの創傷皮膚に本品を塗布した単回経皮投与毒性試験及び非臨床試験用ベクターを投与した反復皮内投与毒性試験の結果から、皮膚投与部位で 10⁴～10⁹ コピー/µg DNA の本品 gDNA が認められ、皮膚投与部位以外では、リンパ節、骨髄、脳、腎臓、脾臓及び精巣で 10²～10⁴ コピー/µg DNA の本品 gDNA が確認された。

マウスに非臨床試験用ベクターを投与した反復皮内投与毒性試験の 3.45×10⁷ PFU/body 投与群において、単回投与では認められなかった鼠径リンパ節への分布が 5 回投与後 1 日目及び 30 日目で認められているものの、リンパ節を除き、5 回投与後 30 日目にすべての組織で本品の gDNA は検出されず、5 回投与後 30 日目のリンパ節の gDNA 濃度は低濃度（投与部位の 0.1%未満）であったことから、検査した

組織（腋窩リンパ節、骨髄、脳、心臓、鼠径リンパ節、腎臓、肝臓、肺、脾臓、精巣及び卵巣）への本品の顕著な蓄積はないことが示唆された。

本品の雌雄生殖組織への分布について、単回経皮投与毒性試験及び反復皮内投与毒性試験の結果から、卵巣では本品の分布は認められなかった。精巣では、反復皮内投与毒性試験の 3.45×10^7 PFU/body 投与群において、単回投与後 3 日目に分布が認められたが、以下の点を踏まえると、精巣への本品の顕著な蓄積はないと考える。

- 検出された 1 例の gDNA 濃度は低濃度（投与部位の 0.1%未満）であること。
- 反復皮内投与毒性試験において、5 回投与後 1 日目及び 30 日目では本品の gDNA は検出されていないこと。
- 単回経皮投与毒性試験及び反復皮内投与毒性試験において本品が投与された 38 匹のマウスのうち、生殖組織において本品の gDNA が検出された動物は 1 匹のみであること。

なお、マウスでの複数回かつ長期間の創傷の操作は困難であることから、本品の反復投与時の評価は、損傷皮膚への塗布ではなく皮内投与で行った。健常マウスを用いた *in vivo* 試験において、皮内投与及び損傷皮膚塗布のいずれの投与経路においても、同程度の *COL7A1* 遺伝子の mRNA が確認され、COL7 タンパク質が基底膜に局在することが確認されていること（3.2.1 項参照）から、反復皮内投与毒性試験の結果から、本品を投与した際の皮膚及び皮膚以外の組織へのベクターの体内動態を評価することは可能と考える。

また、本品の臨床使用における投与期間は反復皮内投与毒性試験の投与期間よりも長期であるが、反復皮内投与毒性試験において組織への本品の顕著な蓄積はないことが示唆されており、本品は非増殖性組換え HSV-1 であること、及び感染したウイルスは細胞分裂によって希釈されと考えられることから、長期投与によって皮膚及びその他の臓器にベクターが蓄積されることはないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

マウスに本品を投与した反復皮内投与毒性試験の 3.45×10^7 PFU/body 投与群において、単回投与では認められなかった骨髄、脾臓及び鼠径リンパ節への分布が 5 回投与後 1 日目で認められ、鼠径リンパ節においては、5 回投与後 30 日目でも認められているものの、ヒトへの本品投与時に血中の本品の gDNA 濃度はいずれの評価時点でも LOD 未満であったことから、ヒトでの全身曝露の可能性は低く（6.2.1 項参照）、本品の長期投与により全身組織で本品が蓄積する可能性は低いと考える。しかしながら、実施された非臨床体内動態及び臨床体内動態の評価は限定的であるため、本品の蓄積性について評価することには限界があると考え。したがって、本品の蓄積性に起因するリスクの評価は、本品の長期安全性として、臨床項において引き続き議論する。

5. 非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略

本品の非臨床安全性に関する資料として、本品を投与したマウスを用いた単回投与毒性試験、並びに非臨床試験用ベクターを投与したマウスを用いた単回投与毒性試験及びマウスを用いた反復皮内投与毒性試験の成績が提出された。なお、非臨床安全性試験に使用された非臨床試験用ベクターは、本品とは異なる MVB に由来するものの、製法 C（2.1.5 項参照）で製造されており、本品と同一のベクター構造を有しており、かつ品質特性解析が実施され、COL7 タンパク質を発現することも確認されていることから、

非臨床試験用ベクターを用いた試験の結果から本品の非臨床安全性を評価することは可能と申請者は説明している。

5.1 単回投与毒性試験

非臨床試験用ベクターを投与した雌雄マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験（28 日間観察）及び本品を損傷皮膚に投与した雌マウスを用いた単回経皮投与毒性試験（2 日間及び 34 日間観察）が表 15 のとおり実施された。

雌雄マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験（28 日間観察）において、本品（ 3.45×10^7 PFU/body）投与時の全身影響が評価された。グロブリン濃度高値等の血液生化学的变化及びリンパ系組織への影響が認められたが、炎症反応又は免疫刺激に関連した所見と考えられ、程度が軽微であり全身の一般状態に影響しなかったことから、本品の毒性を示す所見ではないと申請者は説明している。また、肝臓での髄外造血亢進及び精巣重量高値が認められたが、他の病理組織学的変化を伴わず、程度が軽微であり一般状態に影響しなかったことから、本品の毒性を示す所見ではないと申請者は説明している。以上より、本品単回静脈内投与時の無毒性量は 3.45×10^7 PFU/body と判断された。

雌マウスを用いた単回経皮投与毒性試験（2 日間及び 34 日間観察）において、本品（ 3.48×10^7 PFU/body）を損傷皮膚に塗布したときの影響が評価された。投与後 2 日目で、対照群と比較した好中球数高値等の血液学的変化が認められ、本品に起因した炎症に関連した所見と判断された。投与後 34 日目の血液学的検査は技術的不備のため実施されていないが、投与後 34 日目で炎症を示す病理組織学的所見は認められていないことから、血液学的変化は回復性が想定されると申請者は説明している。また、本品投与群で認められた対照群と比較した軽微な血中グルコース濃度高値は病理組織学的変化を伴わなかったこと、胸腺重量低値は病理組織学的変化を伴わず回復性が認められたことから、これらはヒトでの安全性上の懸念となる所見ではないと申請者は説明している。投与局所の炎症及び関連する所見について、所見の重篤度及び全身の一般状態に影響しなかったことから、本品単回経皮投与時の無毒性量は 3.48×10^7 PFU/body と判断された。

表 15 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	観察期間	用量 (PFU/body)	主な所見	添付資料
雌雄マウス (BALB/c)	静脈内	28 日間 ^{*1}	0 ^{*2} 、 3.45×10 ⁷	死亡：なし MCHC 低値 (雌)、RDW 高値 (雄)、 血小板数低値 (雌)、グロブリン濃度高 値 (雌雄)、A/G 比低値 (雌雄)、総タ ンパク質濃度高値 (雌雄)、グルコース 濃度高値 (雄)、脾臓重量高値 (雌雄)、 肝臓重量高値 (雌)、精巣重量低値 (雄)、 脾臓リンパ濾胞のリンパ球過形成・胚中 心の拡大 (雌雄)、リンパ節 (腋窩、鼠 径) のリンパ球過形成・リンパ濾胞の拡 大 (雌雄)、肝臓髓外造血 (雌雄)	4.2.3.1-1
雌マウス (BALB/c)	経皮 (損傷皮膚 への塗布)	2 日間 及び 34 日間 ^{*3}	0 ^{*4} 、 3.48×10 ⁷ ^{*5}	死亡：なし 投与部位皮膚のびらん・痂皮、総白血球・ 好中球・リンパ球・ペルオキシダーゼ陰 性大型細胞数高値 ^{*6} 、グルコース濃度高 値 ^{*7} 、ALP・ALT・AST 高値 ^{*8} 、総タンパ ク質・グロブリン濃度低値 ^{*8} 、胸腺重量 低値、投与部位皮膚の混合性炎症細胞浸 潤 ^{*9} 回復性：投与部位皮膚の所見及び胸腺重 量は回復した。血液生化学的変化は投与 後 34 日目で持続していた。	4.2.3.1-2

*1：血液学的及び血液生化学的検査は投与後 28 日目でのみ実施された。

*2：媒体は 10%グリセロール・DPBS

*3：本品投与群の投与後 34 日目の血液学的検査成績は技術的不備のため得られていない。

*4：媒体は 10%グリセロール・DPBS・3.0% HPMC

*5：3.48×10⁸ PFU/mL の濃度で調製した被験物質 100 μL が背部皮膚創傷部位に塗布された。

*6：対照群と比較した総白血球数、好中球数、リンパ球数及びペルオキシダーゼ陰性大型細胞数高値が認められた。
投与後 34 日目の対照群において、投与後 2 日目と比較した血小板数の減少が認められ、公表文献に基づく基準値の範囲外であったが、投与後 34 日目の本品投与群のデータは欠測しているため、毒性学的意義は不明である。
投与後 34 日目の対照群において、投与後 2 日目と比較した網状赤血球数の減少が認められているが、投与前のデータ及び背景情報は得られていないこと、並びに投与後 34 日目の本品投与群のデータは欠測していることから、毒性学的意義は不明である。

*7：投与後 2 日目及び投与後 34 日目の各検査時点で対照群と比較した軽微なグルコース濃度高値が認められた。

*8：投与後 34 日目で、投与後 2 日目と比較した ALP・ALT・AST 増加及び総タンパク質・グロブリン濃度の低値が認められ、AST 値は公表文献に基づく基準値の範囲外であったが、病理組織学的変化を伴わず、対照群でも同様の変化が認められたことから、手技又は媒体投与による影響若しくは毒性学的意義のない変化と判断された。

*9：対照群でも同様の所見が認められており、創傷による影響と判断された。当該所見は投与後 34 日目では認められていない。

5.2 反復投与毒性試験

非臨床試験用ベクターを投与した雌雄マウスを用いた反復皮内投与毒性試験 (週 1 回 5 週間、30 日間観察) が表 16 のとおり実施された。投与経路について、マウスへの複数回かつ長期間の創傷の作成を行い、損傷皮膚に本品を塗布する試験の実施は困難であることから、健常マウスへの皮内投与が選択された。

非臨床試験用ベクターを投与したマウスにおいて、投与部位の痂皮形成、投与部位の混合性炎症細胞浸潤、出血、表皮過形成が認められ、これらの所見に関連したと考えられる好中球数及びグロブリン濃度高値が認められた。リンパ系組織への影響及び血中リンパ球数の高値が認められ、非臨床試験用ベクター投与による炎症反応又は免疫刺激に関連した可能性があると考えられた。最終投与後 30 日目でリンパ球数及びグロブリン濃度への影響は持続していた。高用量群での投与部位の炎症細胞浸潤及び関連

する好中球数高値が認められたことから、無毒性量は 6.9×10^6 PFU/body と判断された。

表 16 反復皮内投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間/ 観察期間	用量 (PFU/body)	主な所見	無毒性量 (PFU/body)	添付資料
雌雄 マウス (BALB/c)	皮内	単回投与 + 観察期間 3 日 1 回/週、5 回投与 + 観察期間 1 日、 30 日間	0 ^{*1} 、 6.9×10^6 、 3.45×10^7	< 単回投与 > 死亡：なし 6.9×10^6 PFU/body 投与群： 脾臓重量高値（雌）、投与部位の混合性炎症細胞浸潤（雌雄）・出血（雄）・表皮過形成（雄） 3.45×10^7 PFU/body 投与群： 投与部位の出血・びらん/潰瘍（雌） < 5 回投与 > 死亡：なし^{*2} 6.9×10^6 PFU/body 投与群： グロブリン濃度高値・A/G 比低値（雌）、脾臓重量高値（雌）、白脾髄リンパ濾胞過形成（雌）、リンパ節（鼠径・腋窩）皮質のリンパ濾胞過形成（雌雄） 3.45×10^7 PFU/body 投与群： 白血球数・リンパ球数・好中球数高値（雌）、グロブリン濃度高値・A/G 比低値（雄）、脾臓重量高値（雄）、投与部位の痂皮形成（雌雄）、白脾髄リンパ濾胞過形成（雄） 回復性：あり（雌のリンパ球数高値、雄のグロブリン濃度高値・A/G 比低値を除く）	6.9×10^6	4.2.3.2-1

*1：媒体は 10%グリセロール・DPBS

*2：最終投与後 7 日及び 8 日目で雄 2 例の死亡又は瀕死状態が認められたが、回復期間中であつたことに加え、胸腺、脾臓及びリンパ節でリンパ球の減少及び壊死が認められたことから、ストレスに起因した可能性が示唆され、非臨床試験用ベクターの直接的な影響ではないと判断された。

5.3 その他の安全性評価

5.3.1 染色体への組み込みの可能性

申請者は、野生型 HSV-1 は宿主染色体への組み込み機序を持たず、潜伏感染時にはウイルスゲノムはエピソームとして存在し、宿主細胞の染色体には組み込まれないと考えられていること（Virology 1987; 158:265-75、J Virol 1989; 63:943-7 等）から、本品の宿主染色体への組み込みリスクは低いと申請者は説明している。

5.3.2 腫瘍形成及びがん化の可能性

申請者は、以下の点を踏まえると、本品投与による腫瘍形成及びがん化のリスク、並びに DEB 患者で好発する扁平上皮癌を増悪させる懸念は低いと考えたと説明している。

- 本品の宿主染色体への組み込みのリスクは低いと考えられること（5.3.1 項参照）。

- 以下の疫学研究に関する文献情報等に基づくと、野生型 HSV-1 が腫瘍形成、がん化及びがんの増悪に関連するとの明確な結論は得られていないと考えること。
 - 扁平上皮癌を含む複数のがんの有病率又は進行度と HSV-1 感染に相関がある旨の疫学研究の報告 (Diagnostics 2023; 13:1798 等) がある一方で、HSV-1 感染とがんの有病率に相関がない旨の疫学研究の報告 (J Natl Cancer Inst 2002; 94:1604-13 等) もあり、HSV-1 感染とがんとの相関について一貫した結論は得られていないこと。
- 以下の COL7A1 遺伝子及び発現産物である COL7 タンパク質と扁平上皮癌の悪性度に関する文献情報に基づくと、COL7A1 遺伝子及び COL7 タンパク質の発現亢進ががん化及びがんの増悪に関連する可能性は低いと考えること。
 - 食道扁平上皮癌患者の予後と腫瘍病変での COL7 タンパク質量に相関がある旨の疫学研究の報告はあるものの (Oncology 2006; 71: 221-8 等)、現時点で、COL7 タンパク質の増加に起因してがん化する又はがんの増悪に関連する可能性を明確に示した報告はないこと。
 - COL7 タンパク質量の減少が基底膜構造の破壊とがん細胞の浸潤、分化亢進に関連することが報告されており、DEB 患者において COL7 タンパク質量の減少が扁平上皮癌の増加と相関しているとの報告があること (J Cell Sci 2009; 122: 1788-99 等)。
- 本品に挿入されている COL7A1 遺伝子に一定の割合で含まれる ORF 位の変異 (2 項参照) について、タンパク質の機能への影響は想定されず、DEB 患者における疾患の原因となる COL7A1 遺伝子の機能喪失型変異とは無関係であること。

5.3.3 生殖発生毒性

申請者は、以下の点を踏まえると、本品投与時の生殖発生毒性リスクは低いと考える旨を説明している。

- 全身曝露が想定される投与経路で実施された雌雄マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験 (28 日間観察) で雌雄生殖器への影響が認められていないこと (5.1 項参照)。
- 本品は宿主染色体への組込みリスクが低いこと (5.3.1 項参照)。
- マウスにおいて本品の卵巣への分布は認められていないこと (4.2.1 項参照)、及び臨床試験において本品の血中曝露が認められていないこと (6.2.1 項参照) から、本品の臨床使用時に本品が雌性生殖組織に分布する可能性は低いと考えられること。
- 本品の臨床使用時に本品が精巣に分布する可能性は否定できないものの、以下のとおり分布は一過性であると考えられること、及び臨床試験において本品の血中曝露が認められていないこと (6.2.1 項参照) から、本品の臨床使用時に雄性生殖細胞及び雄性生殖組織に影響を及ぼす可能性は低いと考えられること。
 - 雌雄マウスを用いた反復皮内投与毒性試験 (週 1 回 5 週間、30 日間観察) の高用量群の雄マウス 3 匹中 1 匹に最終投与後 1 日目で精巣における本品のゲノム DNA の分布が認められたが、分布量は少なく、回復期間終了時には分布が認められていない (4.2.1 項参照)。

5.3.4 副成分の安全性評価

申請者は、主構成体 (製剤) の副成分及び副構成体 (HPMC ゲル) の構成成分であるグリセロール、ヒプロメロース、トロメタモール、塩化ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム 又はリン酸水素

二ナトリウム[■]、リン酸二水素カリウム及び塩化カリウムを損傷皮膚に長期投与したときの投与部位及び全身での安全性について、医薬品添加剤としての使用前例等に加え、本品の臨床試験の安全性情報から、本品の臨床使用において安全性上の懸念はないと説明している。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本品の非臨床安全性について、長期投与時の安全性を除き、特段の懸念はないと判断した。

5.R.1 長期投与時の安全性について

申請者は、本品を長期投与する毒性試験は実施されていないものの、本品長期投与時の安全性は臨床試験成績から担保可能であると説明している。

機構は、本品の雌雄マウスを用いた反復皮内投与毒性試験（週1回5週間、30日間観察）で認められた所見は投与局所の炎症及びリンパ節におけるリンパ球増加であり、当該所見の程度及び回復性が認められたこと（5.2 項参照）、並びに本品投与時にヒトで全身曝露の可能性は低く（6.2.1 項参照）、本品の長期投与により皮膚局所及び全身での曝露量が増大する可能性は低いこと（4.R 項参照）を考慮すると、本品の長期投与時に安全性上の懸念が新たに生じる可能性は低いものとする。しかしながら、実施された非臨床試験における本品長期投与時の毒性影響の評価は限定的であるため、本品長期投与時の安全性については、臨床項において引き続き議論する。

5.R.2 小児への投与について

幼若動物を用いた本品の毒性試験は実施されていないことから、機構は、実施された毒性試験の成績から、新生児を含む小児へ本品を投与した際の小児の成長・発達に対する影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

新生児を含む小児に本品を投与した際に想定される本品の毒性所見は、認められた毒性所見である投与部位局所の炎症及びリンパ節におけるリンパ球増加と考える。成人と小児の間に皮膚及びリンパ組織の構造に明らかな違いはなく、免疫機能の発達段階の違いを考慮しても、認められた毒性所見に関連した小児特有の懸念はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、小児投与時の安全性については、臨床項において引き続き議論する。

6. 臨床体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

本品の臨床体内動態に関する資料として、KB103-001 試験、B-VEC-03 試験及び B-VEC-EX-02-JP 試験の成績が提出された。

6.1 分析法

血液、尿、皮膚スワブ及び創傷被覆材スワブ中の本品の gDNA は qPCR 法により測定された。なお、

各試験の検体の LOD は、表 17 のとおりである。

表 17 各試験における検体の LOD

	KB103-001 試験	B-VEC-03 試験
血液	100 copies/qPCR reaction ^{*1}	100 copies/qPCR reaction ^{*1}
尿	100 copies/qPCR reaction ^{*1}	100 copies/qPCR reaction ^{*1}
皮膚スワブ	100 copies/qPCR reaction ^{*2}	50 copies/qPCR reaction ^{*2}
創傷被覆材スワブ	—	50 copies/qPCR reaction ^{*2}

*1 : 1 qPCR reaction あたりの検体量は 5 μ L であり、血液及び尿の 0.875 μ L に相当する。

*2 : 1 qPCR reaction あたりの検体量は 5 μ L であり、スワブした綿棒から抽出した全 DNA 量の 1/10 に相当する。

HSV-1 に対する抗体及び COL7 タンパク質に対する抗体の測定方法及び陽性の判定基準は、表 18 のとおりである。

表 18 HSV-1 に対する抗体及び COL7 に対する抗体の測定方法及び陽性判定基準

	測定方法	陽性判定基準
抗 HSV-1 抗体	PRNT 法 ^{*1}	1 : 80 ^{*2}
抗 COL7 抗体	ELISA 法	20 RU/mL

*1 : 連続希釈した患者血清と本品をウイルス産生細胞で共培養した際のプラーク形成の減少率を測定し、プラークの約 50%減少が観察される血清希釈度を確認する方法。

*2 : 患者血清を 80 倍～5,120 倍希釈した検体のいずれにおいても、血清陰性対照に対するプラーク減少が観察されない場合に陰性と判定。

皮膚スワブ中の感染性ウイルス粒子は、感染性プラーク力価測定法により測定された。LOD は 10 プラーク/スワブである。

6.2 臨床体内動態

KB103-001 試験、B-VEC-03 試験及び B-VEC-EX-02-JP 試験における用法・用量、検体及び測定する検体の採取時期は、表 19～表 21 のとおりである。なお、日本人患者における生体内分布は評価されていない。

表 19 KB103-001 試験の用法・用量、検体及び検体採取時期

パート	用法・用量の概略*1	検体	検体採取時期*2
第Ⅰ相	1日あたり 1×10^8 PFU の本品を初回、初回投与後 3、29 及び 31 日に創傷部位に塗布。また、初回投与後 43 日目に創傷が開いている場合には、追加で創傷部位に塗布することとされた。	血液 尿 血清	<本品の gDNA> 血液検体：投与開始前、初回投与後 3、29、31、43 日（1 例）。投与開始前、初回投与後 3、15、29、31 日（1 例）。 尿検体：投与開始前、初回投与後 3、15 日（1 例）。投与開始前、初回投与後 3、15、29、31 日（1 例）。 <免疫応答> 投与開始前、初回投与後 32、44、81 日（1 例）。投与開始前、初回投与後 3、16、29、59 日（1 例）。
第Ⅱ相 a	1 日あたり 3×10^8 又は 6×10^8 PFU の本品を 5 日間連日創傷部位に塗布。また、初回投与後 30、60 及び 90 日目に創傷が開いている場合には、追加で創傷部位に塗布することとされた。	皮膚スワブ 血清	<本品の gDNA> 皮膚スワブ検体：投与開始前、初回投与後 2、3、4、5、34、49 日（1 例）。投与開始前、初回投与後 2、5 日（1 例）。投与開始前、初回投与後 2、37 日（1 例）。投与開始前、初回投与後 2、5、37、39、46 日（1 例）。 <免疫応答> 投与開始前、初回投与後 1 カ月（3 例）。投与開始前（1 例）。
第Ⅱ相 b	1 日あたり 2×10^8 PFU の本品を創傷部位に塗布。初回投与後 14 日間は約 2～3 日ごとに塗布。初回投与後 30、60 及び 90 日目に創傷が開いている場合には、追加で創傷部位に塗布することとされた。	血液 尿 皮膚スワブ 血清	<本品の gDNA> 血液検体：初回投与後 30 日（3 例）。初回投与後 60 日（1 例）。初回投与後 117 日（1 例）。 尿検体：初回投与後 30、60 日（2 例）。初回投与後 60 日（1 例）。初回投与後 117 日（1 例）。 皮膚スワブ検体：投与開始前、初回投与後 2、12、15 日、1、2 カ月（3 例）。投与開始前、初回投与後 4、6、8、11、13、15 日、1、2、4 カ月（1 例）。投与開始前、初回投与後 3、5、9、11、15 日、1、2 カ月（1 例）。 <免疫応答> 初回投与後 1、4 カ月（1 例）。投与開始前、初回投与後 1、2 カ月（1 例）。初回投与後 2 日、1 カ月後（1 例）。投与開始前、初回投与後 1、2、3 カ月（1 例）。初回投与後 4 日、1 カ月（1 例）。
第Ⅱ相 c	1 日あたり 6×10^8 PFU の本品を創傷部位に塗布。1 サイクルを最大 3 カ月間とし、1 サイクルの間に約 2～3 日ごとに創傷が閉鎖するまで塗布することとされた。	血清	<免疫応答> 投与開始前、初回投与後 2 日、1、2 カ月（1 例）。

*1：各患者の実際の用法・用量は表 24 のとおりである。

*2：検体採取時期は計画上の採取時期ではなく、実際の採取時期を記載している。

表 20 B-VEC-03 試験の用法・用量、検体及び検体採取時期

用法・用量の概略	検体	検体採取時期*1
以下の用量の本品又はプラセボを週 1 回で 26 週間創傷部位に塗布 創傷面積あたりの用量 20 cm² 未満： 4×10^8 PFU 20 以上 40 cm² 未満： 8×10^8 PFU 40 以上 60 cm² 未満： 1.2×10^9 PFU 1 週あたりの最大用量 6 カ月以上 3 歳未満： 1.6×10^9 PFU 3 歳以上 6 歳未満： 2.4×10^9 PFU 6 歳以上： 3.2×10^9 PFU	血液 尿 皮膚スワブ 創傷被覆材 スワブ 血清	<本品の gDNA> 血液検体：投与開始前、初回投与後 26 週（18 例）。投与開始前、初回投与後 24 週（1 例）。初回投与後 26 週（1 例）。 尿検体：投与開始前、初回投与後 26 週（24 例）。投与開始前、初回投与後 24 週（1 例）。初回投与後 26 週（1 例）。 皮膚スワブ検体（投与部位）：投与開始前及び初回投与後 26 週までの週 1 回（31 例）。 創傷被覆材：初回投与後 26 週までの 4 回分（28 例）。初回投与後 26 週までの 3 回分（1 例）。初回投与後 26 週までの 2 回分（1 例）。 <免疫応答> 投与開始前、初回投与後 26 週（19 例）。投与開始前（3 例）。

*1：検体採取時期は計画上の採取時期ではなく、実際の採取時期を記載している。

表 21 B-VEC-EX-02-JP 試験の用法・用量、検体及び検体採取時期

用法・用量の概略	検体	検体採取時期*1
以下の用量の本品を週 1 回で最長 52 週間創傷部位に塗布 創傷面積あたりの用量 20 cm ² 未満：4×10 ⁸ PFU 20 以上 40 cm ² 未満：8×10 ⁸ PFU 40 以上 60 cm ² 未満：1.2×10 ⁹ PFU 1 週あたりの最大用量 生後 2 カ月以上 3 歳未満：2.0×10 ⁹ PFU 3 歳以上：4.0×10 ⁹ PFU	血清	<免疫応答> 投与開始前、初回投与後 26 週（2 例）。投与開始前（1 例）。

*1：検体採取時期は計画上の採取時期ではなく、実際の採取時期を記載している。

6.2.1 ベクターの臨床体内動態

6.2.1.1 KB103-001 試験

血中の本品の gDNA 濃度について、第 I 相パートの患者 1 例は投与開始前及び初回投与後 3、29、31 及び 43 日、患者 1 例は投与開始前及び初回投与後 3、15、29 及び 31 日に、第 II 相 b パートの患者 3 例は初回投与後 30 日、1 例は初回投与後 60 日、1 例は初回投与後 117 日に採取した検体を用いて評価された。

すべての血液検体について、いずれの評価時点でも LOD 未満であった。

6.2.1.2 B-VEC-03 試験

血中の本品の gDNA 濃度について、患者 19 例は投与開始前及び初回投与後 26 週（うち 1 例は 24 週）に、患者 1 例は初回投与後 26 週に採取した検体を用いて評価された。

すべての血液検体について、いずれの評価時点でも LOD 未満であった。

6.3 排出

6.3.1 KB103-001 試験

尿中の本品の gDNA 濃度について、第 I 相パートの患者 1 例は投与開始前及び初回投与後 3 及び 15 日、患者 1 例は投与開始前及び初回投与後 3、15、29、31 及び 43 日に、第 II 相 b パートの患者 2 例は初回投与後 30 及び 60 日、1 例は初回投与後 60 日、1 例は初回投与後 117 日に採取した検体を用いて評価された。

皮膚スワブの本品の gDNA 濃度について、第 II 相 a パートの患者 4 例は 5 日間の連続投与期間中において来院時の投与前、3 例は初回投与後 1 カ月の来院時の投与前に評価された。第 II 相 b パートの患者 5 例は、3 日ごとの投与期間中における来院時の投与前、初回投与後 1 カ月及び 2 カ月目の来院時の投与前に採取した検体を用いて評価された。

第 I 相及び第 II 相 b パートの尿検体について、いずれの評価時点でも LOD 未満であった。第 II 相 a パートの患者 4 例すべてで投与期の皮膚スワブ検体から本品の gDNA が検出されたが、初回投与後 1 カ月では 3 例中 2 例で LOD 未満であった。第 II 相 b パートの患者 5 例すべてで投与期の皮膚スワブ検体から本品の gDNA が検出されたが、初回投与後 1 カ月では 5 例中 4 例で LOD 未満であり、初回投与後 2 カ月では 5 例中 4 例で LOD 未満であった。

6.3.2 B-VEC-03 試験

尿中の本品の gDNA 濃度について、患者 25 例は投与開始前及び初回投与後 26 週（うち 1 例は 24 週）に評価され、1 例は初回投与後 26 週に採取した検体を用いて評価された。1 例において初回投与後 26 週時点で低濃度の本品の gDNA が認められたが、それ以外のすべての尿検体について、いずれの評価時点でも LOD 未満であった。

皮膚スワブ中の本品の gDNA 濃度について、患者 31 例は投与開始前及び初回投与後 26 週までの週 1 回の来院時の投与前に採取した検体を用いて評価された。なお、皮膚スワブ検体については、感染性ウイルス粒子数も評価された。投与 1 週間後の皮膚スワブ 2,069 検体のうち 50 検体で本品の gDNA 濃度が $10^2 \sim 10^7$ copies/qPCR reaction で検出されたが、それ以外の検体では LOD 未満であった。また、いずれの皮膚スワブ検体からも、感染性ウイルス粒子は検出されなかった。

創傷被覆材スワブ中の本品 gDNA 濃度について、患者 30 例は初回投与後 2 週から 22 週までの間で各来院時に、投与後 24 時間後に採取した検体を用いて評価された。創傷被覆材スワブ 713 検体のうち 483 検体で gDNA 濃度は $10^2 \sim 10^8$ copies/qPCR reaction で検出されたが、それ以外の検体では LOD 未満であった。

6.4 本品投与に伴う免疫応答

本品に関する免疫応答の評価結果は、以下のとおりであった。

- HSV-1 に対する抗体
 - KB103-001 試験において、投与開始前に 8 例中 5 例の患者で抗 HSV-1 抗体が陽性であった。1 例の患者は初回投与後 2 日に抗 HSV-1 抗体が陽性であった。投与開始前に抗 HSV-1 抗体が陰性であった 3 例のうち、投与後に抗体価が測定された 2 例については、それぞれ初回投与後 230 日目及び 182 日に陽性となった。
 - B-VEC-03 試験において、投与開始前に 22 例中 14 例の患者で抗 HSV-1 抗体が陽性であった。投与開始前に抗 HSV-1 抗体が陰性であった 8 例中 6 例は、初回投与後 26 週時点で陽性となった。
 - B-VEC-EX-02-JP 試験において、投与開始前に 3 例中 3 例の患者で抗 HSV-1 抗体が陽性であった。初回投与後 26 週時点の血清を採取した 2 例のうち、1 例の患者ではわずかな抗体価の上昇が認められ、もう 1 例の患者では変化が認められなかった。
- COL7 タンパク質に対する抗体
 - KB103-001 試験において、投与開始前に 7 例中 2 例の患者で抗 COL7 抗体が陽性であった。当該 2 例のうち 1 例の患者は初回投与後 2 日目は抗 COL7 抗体が陰性であった。投与開始前又は初回投与後 2 日に陰性であった 6 例中 2 例は投与後に陽性となった。
 - B-VEC-03 試験において、投与開始前に 22 例中 1 例の患者で抗 COL7 抗体が陽性であった。投与開始前に陰性であった患者のうち初回投与後 26 週時点の血清を採取した 18 例中 13 例は初回投与後 26 週時点で陽性となった。
 - B-VEC-EX-02-JP 試験において、投与開始前に 3 例中 3 例の患者で抗 COL7 抗体が陰性であった。初回投与後 26 週時点の血清を採取した 2 例ともに、初回投与後 26 週時点で陰性であった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本品の臨床体内動態について特段の安全性上の懸念はないと判断した。

6.R.1 本品の臨床体内動態及び免疫応答について

申請者は、本品の臨床体内動態及び免疫応答の評価について、以下のように説明している。

- 体内動態及び排出について

KB103-001 試験及び B-VEC-03 試験での血液、尿及び皮膚スワブにおける本品の gDNA 濃度の評価結果は一貫しており、投与部位である皮膚以外への分布は限定的であると考えられた。両試験とも、皮膚スワブから本品の gDNA 濃度が検出されたが、B-VEC-03 試験における感染性ウイルス粒子数の評価結果から、皮膚表面に残ったベクターは非感染性粒子であると考えられる。

- 日本人患者における体内動態及び排出について

KB103-001 試験及び B-VEC-03 試験において、血液、尿及び皮膚スワブにおける本品の gDNA 濃度を評価した結果、1つの尿検体を除くすべての血液及び尿検体で LOD 未満であった。したがって、本品の全身曝露による分布及び排出は想定されず、本品の生体内分布は投与部位の皮膚に限定され、日本人患者においても同様と考えられる。

- 本品投与に伴う免疫応答について

本品投与後に抗 HSV-1 抗体及び抗 COL7 抗体が陽性となる例が認められたものの、抗 HSV-1 抗体及び/又は抗 COL7 抗体の有無による有効性及び安全性への明らかな関連性は認められなかった (7.R.5.2 項参照)。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 22 に示す臨床試験 4 試験の成績が提出された。

表 22 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	海外	KB103-001	I	18 歳以上の RDEB 患者	2	以下の用量の本品又はプラセボを創傷部位に塗布 創傷あたり 1×10^8 から 6×10^8 PFU	安全性 有効性
			II a	5 歳以上の RDEB 患者	4		
			II b	2 歳以上の RDEB 患者	5		
			II c	2 歳以上の RDEB 患者	1		
	海外	B-VEC-03	III	生後 6 カ月以上の DEB 患者	31	以下の用量の本品又はプラセボを週 1 回で 26 週間創傷部位に塗布 創傷面積あたりの用量 20 cm ² 未満: 4×10^8 PFU 20 以上 40 cm ² 未満: 8×10^8 PFU 40 以上 60 cm ² 未満: 1.2×10^9 PFU 1 週あたりの最大用量 6 カ月以上 3 歳未満: 1.6×10^9 PFU 3 歳以上 6 歳未満: 2.4×10^9 PFU 6 歳以上: 3.2×10^9 PFU	有効性 安全性
	海外	B-VEC-EX-02	III	B-VEC-03 試験を終了した DEB 患者及び本品未投与の DEB 患者 (年齢規定なし)	47 (B-VEC-03 試験を終了した DEB 患者: 24 例、本品未投与の DEB 患者: 23 例)	以下の用量の本品を週 1 回で最長 112 週間創傷部位に塗布 創傷面積あたりの用量 20 cm ² 未満: 4×10^8 PFU 20 以上 40 cm ² 未満: 8×10^8 PFU 40 以上 60 cm ² 未満: 1.2×10^9 PFU 1 週あたりの最大用量 3 歳未満: 2.0×10^9 PFU 3 歳以上: 4.0×10^9 PFU	安全性
	国内	B-VEC-EX-02-JP	III	生後 2 カ月以上の日本人 DEB 患者	5	以下の用量の本品を週 1 回で最長 52 週間創傷部位に塗布 創傷面積あたりの用量 20 cm ² 未満: 4×10^8 PFU 20 以上 40 cm ² 未満: 8×10^8 PFU 40 以上 60 cm ² 未満: 1.2×10^9 PFU 1 週あたりの最大用量 生後 2 カ月以上 3 歳未満: 2.0×10^9 PFU 3 歳以上: 4.0×10^9 PFU	有効性 安全性

7.1 評価資料

7.1.1 海外臨床試験

7.1.1.1 海外第 I/II 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : KB103-001 試験<2018 年 5 月~2019 年 11 月>)

2 歳以上の外国人 RDEB 患者 (目標症例数: 14 例) を対象に、本品の安全性及び有効性をプラセボと比較することを目的とした非盲検患者内無作為化比較試験が米国の 1 施設で実施された。

主な選択・除外基準は、表 23 のとおりであった。

表 23 主な選択・除外基準

選択基準	以下の基準をすべて満たす患者。 • RDEB の臨床症状を示している患者。 • 以下の年齢の患者。 ➢ 第 I 相パート：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 • IF 及び IEM により RDEB と診断された患者。 • COL7A1 遺伝子の劣性変異が確認されている患者。 • 以下の創傷のサイズ/表面積の選択基準を満たす創傷を有する患者。 ➢ 第 I 相パート：10 cm² 以下の創傷が 2 つ ➢ 第 II 相 a パート及び第 II 相 b パート：20 cm² 以下の創傷が少なくとも 3 つ以上 ➢ 第 II 相 c パート：50 cm² までの創傷が少なくとも 2 つ以上
除外基準	• 状態が不安定で、医療機関への移動が困難な患者。 • HIV 感染症、B 型肝炎、C 型肝炎の活動性感染等、本試験への参加を複雑にし、本試験の安全性を損なうと予想される疾患を有する患者。 • ELISA、間接免疫蛍光顕微鏡法、ウェスタンブロット法又は ELISpot 法により血清中の抗 COL7 タンパク質抗体陽性が確認された患者（スクリーニング後 12 カ月以内に陰性であった患者は適格）。 • 投与予定部位に活動性の感染症がある患者。 • 投与予定部位に扁平上皮癌の現病歴又は既往歴がある患者。 • 過去 3 カ月以内に RDEB に対する治療の目的で化学合成医薬品又は生物学的製剤を投与されたことがある患者。 • 過去に遺伝子治療や細胞治療の治験製品を投与された創傷がある患者。 • 7 日以内に全身性抗生物質を服用したことがある患者。

本試験は、第 I 相パート、第 II 相 a パート、第 II 相 b パート及び第 II 相 c パートの 4 つのパートから構成された。

各パートでの創傷の無作為化手順並びに用法及び用量又は使用方法は、以下のとおりである。

＜第 I 相パート＞

本パートは、スクリーニング期間（治験製品の初回投与日（ベースライン）前の 14 日間）及び治療期間（治験製品の初回投与後 12 週間）から構成された。治験責任医師により、患者 1 例につき 10 cm² 以下の創傷が 2 つ選択され、それぞれ本品又はプラセボに無作為に割り付けられた。各創傷に対し、初回、初回投与後 2、28 及び 30 日に本品 1×10⁸ PFU 又はプラセボを塗布することとされた。また、初回投与後 42 日に選択された創傷が開いていると治験責任医師により判断された場合には、本品 1×10⁸ PFU 又はプラセボを塗布することとされた。分子矯正/機序的評価項目の評価のため、創傷のない皮膚への本品の皮内投与を実施することとされた⁹⁾。

＜第 II 相 a パート＞

本パートは、スクリーニング（治験製品の初回投与日（ベースライン））、治療期間（治験製品の初回投与後 90 日間）及びモニタリング期間（治験製品の初回投与後 180 日間）から構成された。治験責任医師により、患者 1 例につき 20 cm² 以下の創傷が 3 つ選択され、2 つが本品に、残り 1 つがプラセボに無作為に割り付けられた。各創傷に対し、1 日あたり本品 3×10⁸ PFU、6×10⁸ PFU¹⁰⁾ 又はプラセボを 5 日間連日塗布することとされた。また、初回投与後 30、60 及び 90 日に選択された創傷が開いていると

⁹⁾ 実際に皮内投与された患者はいなかった。

¹⁰⁾ 1 例目の成人及び小児に対して 3×10⁸ PFU、2 例目の成人及び小児に対して 6×10⁸ PFU を投与することとされた。

治験責任医師により判断された場合には、本品 3×10^8 PFU、 6×10^8 PFU 又はプラセボを塗布することが可能とされた。

<第Ⅱ相 b パート>

本パートは、スクリーニング（治験製品の初回投与日（ベースライン））、治療期間（治験製品の初回投与後 90 日間）及びモニタリング期間（治験製品の初回投与後 180 日間）から構成された。治験責任医師により、患者 1 例につき 20 cm^2 以下の創傷が 3 つ選択され、2 つが本品に、残り 1 つがプラセボに無作為に割り付けられた。各創傷に対し、1 日あたり本品 2×10^8 PFU 又はプラセボを塗布することとされた。初回投与後 14 日間は約 2～3 日ごとに塗布、その後は初回投与後 30、60 及び 90 日に選択された創傷が開いていると治験責任医師により判断された場合に塗布することとされた。なお、初回投与後 14 日以降については、30、60 及び 90 日以外は、約 2～3 日ごとに在宅での投与が可能とされたが、在宅投与の実績はなかった。分子矯正/機序的評価項目の評価のため、創傷のない皮膚への本品の皮内投与を実施することとされた¹¹⁾。

<第Ⅱ相 c パート>

本パートは、スクリーニング（治験製品の初回投与日（ベースライン））、治療期間（治験製品の初回投与後最大 6 カ月間）から構成された。治験責任医師により、患者 1 例につき 50 cm^2 未満の 2 つの創傷が選択され、それぞれ本品又はプラセボに無作為に割り付けられた。各創傷に対し、1 日あたり本品 6×10^8 PFU 又はプラセボを塗布することとされた。1 サイクルを最大 3 カ月間とし、1 サイクルの間に約 2～3 日ごとに創傷が閉鎖するまで本品 6×10^8 PFU 又はプラセボを塗布することとされた。各サイクルの初回投与終了後に、患者自身の在宅での画像アプリを用いた判断により、創傷の開放又は増大を認めた場合には、在宅での投与が可能とされたが、在宅投与の実績はなかった。

本試験に登録された 12 例¹²⁾（第Ⅰ相パート：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）全例で創傷が無作為化され、治験製品が塗布された。通院困難で治験を中止した第Ⅱ相 a パートの 1 例を除く 11 例が試験を完了した。治験製品を塗布された 12 例全例が安全性解析対象集団とされた。選択された 2 つの創傷のうち 1 つのベースライン時のサイズが 50 cm^2 を超えていたために除外された第Ⅱ相 c パートの 1 例を除く 11 例が ITT 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

本試験においては、上記のとおり本品の用法及び用量又は使用方法が規定されていたものの、実際には規定と異なる用量での投与がなされており、個々の患者における本品の投与状況は表 24 のとおりであった。

¹¹⁾ 第Ⅱ相 b パートの 5 例に皮内投与された。

¹²⁾ 当初 9 例が登録され、第Ⅱ相 a パートに登録された 4 例のうち 3 例が、当該パート終了後にウォッシュアウト期間を経て第Ⅱ相 b パートに再登録された。各相で別々に集計されたため、登録総例数は 12 例とされた。

表 24 個々の患者における本品の投与状況 (KB103-001 試験)

パート	患者番号	創傷 1 つあたりの 本品投与量 (PFU/回)	本品が 投与された 創傷数	投与日*1
第 I 相		$8.3 \times 10^7 \sim 16.6 \times 10^7$	1	1, 3, 30, 32
		$8.3 \times 10^7 \sim 11.6 \times 10^7$	1	1, 3, 15, 28, 30, 43
第 II 相 a		3×10^8	2	1, 2, 3, 4, 5, 34, 44, 73
		6×10^8	2	1, 2, 3, 4, 5
		3×10^8	2	1, 2, 3, 4, 5, 37
		3×10^8	2	1, 2, 3, 4, 5, 37, 46
第 II 相 b	*2	$2 \times 10^8 \sim 8 \times 10^8$	2	1, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 18, 29, 71
		$1 \times 10^8 \sim 1.2 \times 10^9$	2	1, 3, 5, 9, 12, 15, 17, 29
		$3 \times 10^8 \sim 8 \times 10^8$	2	1, 5, 8, 10, 12, 15, 33, 61
		$1 \times 10^8 \sim 1 \times 10^9$	2	1, 2, 5, 8, 10, 12, 15, 33, 64
		$1 \times 10^8 \sim 5 \times 10^8$	2	1, 2, 5, 8, 10, 12, 15, 33, 37, 38, 60
第 II 相 c		$8 \times 10^8 \sim 1.57 \times 10^9$	1	1 サイクル目 : 1, 2, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25 2 サイクル目 : 37, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 45, 46, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 56, 57, 58, 59, 60

*1 : 初回投与日を 1 日とする。

*2 : 同一患者の異なる創傷

*3 : 同一患者の異なる創傷

*4 : 同一患者の異なる創傷

有効性について、主要評価項目である、治験製品の初回投与後8、10及び12週における評価対象創傷の完全閉鎖率（90%閉鎖率）¹³⁾ は、表25のとおりであった。

表 25 評価対象創傷の完全閉鎖率（90%閉鎖率）(KB103-001 試験、ITT 集団)

評価時期	本品投与創傷	プラセボ投与創傷	群間差 [95%CI]
8 週	82.4% (14/17)	0% (0/8)	82.4% [64.2, 100.0]
10 週	75.0% (12/16)	33.3% (2/6)	41.7% [-1.6, 84.9]
12 週	85.7% (12/14)	14.3% (1/7)	71.4% [39.7, 100.0]

完全閉鎖（90%閉鎖）した創傷数/評価対象創傷数（%）

個々の患者における創傷の閉鎖状況の推移並びに創傷面積の変化及び変化率は表 26 及び表 27 のとおりであった。なお、ITT 集団から除外された第 II 相 c パートの 1 例における創傷は、治験製品の初回投与後 3、5、15、30、60 日で評価されたが、本品投与創傷及びプラセボ投与創傷のいずれも完全閉鎖（90%閉鎖）は認められなかった。

¹³⁾ KB103-001 試験においては、創傷表面積がベースラインから 90%以上減少した場合を「完全閉鎖」と定義され、ITT 集団における評価対象創傷数全体における完全閉鎖（90%閉鎖）した創傷数の割合が「完全閉鎖率」として算出された。

表 26 個々の患者における創傷の閉鎖状況の推移 (KB103-001 試験、ITT 集団)

パート	患者 番号	本品投与創傷				プラセボ投与創傷			
		創傷 番号	8 週	10 週	12 週	創傷 番号	8 週	10 週	12 週
第 I 相	[患者番号]	1	NA	NA	NA	2	NA	NA	NA
		2	完全閉鎖 (90%閉鎖)	NA	NA	1	OPEN	NA	NA
第 II 相 a	[患者番号]	1	完全閉鎖 (90%閉鎖)	完全閉鎖 (90%閉鎖)	完全閉鎖 (90%閉鎖)	2	OPEN	OPEN	OPEN
		3	OPEN	OPEN	OPEN				
	[患者番号]	1	NA	NA	NA	3	NA	NA	NA
		2	NA	NA	NA				
	[患者番号]	2	完全閉鎖 (90%閉鎖)	完全閉鎖 (90%閉鎖)	完全閉鎖 (90%閉鎖)	1	OPEN	完全閉鎖 (90%閉鎖)	OPEN
		3	完全閉鎖 (90%閉鎖)	完全閉鎖 (90%閉鎖)	完全閉鎖 (90%閉鎖)				
	[患者番号]	1	完全閉鎖 (90%閉鎖)	完全閉鎖 (90%閉鎖)	完全閉鎖 (90%閉鎖)	2	OPEN	OPEN	OPEN
		3	完全閉鎖 (90%閉鎖)	完全閉鎖 (90%閉鎖)	完全閉鎖 (90%閉鎖)				
	[患者番号] ¹	1	完全閉鎖 (90%閉鎖)	完全閉鎖 (90%閉鎖)	NA	3	OPEN	OPEN	完全閉鎖 (90%閉鎖)
		2	完全閉鎖 (90%閉鎖)	完全閉鎖 (90%閉鎖)	NA				
第 II 相 b	[患者番号] ²	2	完全閉鎖 (90%閉鎖)	完全閉鎖 (90%閉鎖)	完全閉鎖 (90%閉鎖)	1	OPEN	完全閉鎖 (90%閉鎖)	OPEN
		3	完全閉鎖 (90%閉鎖)	OPEN	完全閉鎖 (90%閉鎖)				
	[患者番号]	2	完全閉鎖 (90%閉鎖)	完全閉鎖 (90%閉鎖)	完全閉鎖 (90%閉鎖)	1	OPEN	OPEN	OPEN
		3	完全閉鎖 (90%閉鎖)	OPEN	OPEN				
	[患者番号]	1	完全閉鎖 (90%閉鎖)	完全閉鎖 (90%閉鎖)	完全閉鎖 (90%閉鎖)	2	OPEN	NA	OPEN
		3	完全閉鎖 (90%閉鎖)	完全閉鎖 (90%閉鎖)	完全閉鎖 (90%閉鎖)				
	[患者番号] ³	1	OPEN	OPEN	完全閉鎖 (90%閉鎖)	2	NA	NA	NA
		3	OPEN	完全閉鎖 (90%閉鎖)	完全閉鎖 (90%閉鎖)				

NA : 欠測

*1 : [患者番号] と同一患者の異なる創傷

*2 : [患者番号] と同一患者の異なる創傷

*3 : [患者番号] と同一患者の異なる創傷

表 27 個々の患者における創傷面積の変化及び変化率 (KB103-001 試験、ITT 集団)

パート	患者 番号	本品投与創傷					プラセボ投与創傷				
		創傷 番号	ベース ライン*1	8 週*2	10 週*2	12 週*2	創傷 番号	ベース ライン*1	8 週*2	10 週*2	12 週*2
第 I 相	[患者番号]	1	5	NA	NA	NA	2	5.86	NA	NA	NA
		2	2.68	0 -100%	NA	NA	1	6.61	9.21 39.33%	NA	NA
第 II 相 a	[患者番号]	1	10.1	0 -100%	0 -100%	0 -100%	2	3.1	5.7 83.87%	0.8 -74.19%	6.5 109.68%
		3	6	3.6 -40.0%	3.55 -40.83%	3.5 -41.67%					
	[患者番号]	1	12.5	NA	NA	NA	3	2.3	NA	NA	NA
		2	5	NA	NA	NA					
	[患者番号]	2	15.6	0 -100%	0 -100%	0 -100%	1	3.6	22 511.11%	0 -100%	6.9 91.67%
		3	14.9	0 -100%	0 -100%	0.6 -95.97%					
	[患者番号]	1	9.7	0 -100%	0 -100%	0.4 -95.88%	2	6.2	9.4 51.61%	12.1 95.16%	3.4 -45.16%
		3	15.2	0 -100%	0 -100%	0 -100%					
第 II 相 b	[患者番号]*3	1	1.31	0 -100%	0 -100%	NA	3	0.89	0.12 -86.52%	0.28 -68.54%	0 -100%
		2	1.95	0 -100%	0 -100%	NA					
	[患者番号]*4	2	2	0 -100%	0 -100%	0 -100%	1	3.81	0.88 -76.90%	0.1 -97.38%	1.45 -61.94%
		3	12.91	0 -100%	2.68 -79.24%	0.58 -95.51%					
	[患者番号]	2	3.16	0 -100%	0 -100%	0 -100%	1	4.65	22.21 337.63%	3.59 -22.80%	18.65 301.08%
		3	9.21	0 -100%	4 -56.57%	4 -56.57%					
	[患者番号]	1	7.02	0 -100%	0 -100%	0 -100%	2	16.06	17.2 7.10%	NA	20.37 26.84%
		3	3.27	0 -100%	0 -100%	0 -100%					
	[患者番号]*5	1	2.2	0.96 -56.36%	0.55 -75.00%	0 -100%	2	1.36	NA	NA	NA
		3	3.94	1.14 -71.07%	0 -100%	0 -100%					

NA：欠測

*1：創傷面積 (cm²)*2：上段：創傷面積 (cm²)、下段：ベースラインからの変化率

*3：[患者番号] と同一患者の異なる創傷

*4：[患者番号] と同一患者の異なる創傷

*5：[患者番号] と同一患者の異なる創傷

また、ITT 集団について、完全閉鎖 (90%閉鎖) までの期間の中央値 [95%CI] は、本品投与創傷で 13.5 [8, 21] 日、プラセボ投与創傷で 22.5 [8, 64] 日、完全閉鎖 (90%閉鎖) の持続期間の中央値 [95%CI] は、本品投与創傷で 103 [94, 118] 日、プラセボ投与創傷で 16.5 [0, 66] 日であった。

安全性について、パート別の有害事象の発現状況は、表 28 のとおりであった。全体で 2 例以上に認められた有害事象は、適用部位そう痒感、細菌検査陽性各 2 例であった。治験製品との因果関係が否定さ

れなかった有害事象は 4/12 例に 19 件認められ、いずれも第Ⅱ相 b パートで発現した。内訳は、適用部位そう痒 2 例、適用部位紅斑、適用部位発疹、疲労、冷感、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位腫脹、発熱、化膿性分泌物、創合併症、製品の異味、咽喉刺激感及び創傷治療各 1 例であった。4 例 19 件のうち 3 例 12 件は本品の皮内投与に関連した事象であった。いずれの事象も重症度は軽度であり、回復した。

表 28 パート別の有害事象 (KB103-001 試験、安全性解析対象集団)

	第Ⅰ相 (2 例)	第Ⅱ相 a (4 例)	第Ⅱ相 b ^{*1*2} (5 例)	第Ⅱ相 c (1 例)	全体 (12 例)
全有害事象	0	3 (75.0)	5 (100)	0	9 (75.0)
適用部位そう痒感	0	0	2 (40.0)	0	2 (16.7)
適用部位内出血	0	0	1 (20.0)	0	1 (8.3)
適用部位紅斑	0	0	1 (20.0)	0	1 (8.3)
適用部位発疹	0	0	1 (20.0)	0	1 (8.3)
疲労	0	0	1 (20.0)	0	1 (8.3)
冷感	0	0	1 (20.0)	0	1 (8.3)
注射部位紅斑	0	0	1 (20.0)	0	1 (8.3)
注射部位疼痛	0	0	1 (20.0)	0	1 (8.3)
注射部位腫脹	0	0	1 (20.0)	0	1 (8.3)
発熱	0	0	1 (20.0)	0	1 (8.3)
細菌性膿症	0	0	1 (20.0)	0	1 (8.3)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (25.0)	0	0	1 (8.3)
化膿性分泌物	0	0	1 (20.0)	0	1 (8.3)
シュードモナス性創感染	0	0	1 (20.0)	0	1 (8.3)
紅斑	0	0	1 (20.0)	0	1 (8.3)
そう痒症	0	0	1 (20.0)	0	1 (8.3)
発疹	0	0	1 (20.0)	0	1 (8.3)
全身性皮疹	0	0	0	1 (100)	1 (8.3)
下痢	0	1 (25.0)	0	0	1 (8.3)
悪心	0	1 (25.0)	0	0	1 (8.3)
細菌検査陽性	0	0	2 (40.0)	0	2 (16.7)
鼻閉	0	0	1 (20.0)	0	1 (8.3)
咽喉刺激感	0	0	1 (20.0)	0	1 (8.3)
胃瘻造設術	0	0	0	1 (100)	1 (8.3)
創傷治療	0	0	1 (20.0)	0	1 (8.3)
薬物過敏症	0	0	1 (20.0)	0	1 (8.3)
創合併症	0	0	1 (20.0)	0	1 (8.3)
薬品の異味	0	0	1 (20.0)	0	1 (8.3)

MedDRA ver.21.1

例数 (%)

*1：第Ⅱ相 a パートの 3 例が第Ⅱ相 b パートにも参加した。

*2：注射部位疼痛 3 件、適用部位そう痒感及び注射部位紅斑各 2 件、適用部位紅斑、疲労、冷感、注射部位腫脹及び発熱各 1 件は皮内投与に関連した有害事象とされた。

死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.1.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : B-VEC-03 試験<2020 年 8 月～2021 年 10 月>)

生後 6 カ月以上の外国人 DEB 患者 (目標症例数 : 24 例¹⁴⁾) を対象に、本品の有効性及び安全性をプラセボと比較することを目的とした二重盲検患者内無作為化比較試験が米国の 3 施設で実施された。

主な選択・除外基準は、表 29 のとおりであった。なお、対象疾患の希少性、及び本品により治療した創傷であっても閉鎖した後に再度創傷が開き、新たな創傷が形成される可能性があることを考慮し、KB103-001 試験に参加した患者を組み入れることを可能とした。

表 29 主な選択・除外基準

選択基準	以下の基準をすべて満たす患者。 • DEB の臨床症状を示している患者。 • 同意取得時の年齢が 6 カ月齢以上の患者。 • COL7A1 を含む遺伝子検査により DDEB 又は RDEB と診断された患者。 • 以下の基準を満たす 2 つの創傷を有する患者。 ➢ 部位 : サイズ、解剖学的部位及び外観が 2 つの創傷間で類似している。 ➢ 外観 : 肉芽組織が十分にあり、脈管形成が良好で感染していない。
除外基準	• 状態が不安定で、医療機関への移動が困難な患者。 • 治験責任医師により、治験製品の安全性及び有効性評価並びに患者の来院/治療の遵守に支障を来す可能性のある疾患又は状態を有すると判断された患者。 • 投与部位に扁平上皮癌の現病歴又は既往歴がある患者。 • ベースライン時に化学療法又は免疫療法を受けている患者。 • 過去 3 カ月以内に皮膚移植を受けたことがある患者。 • 過去 3 カ月以内に本品以外の治験製品を投与されたことがある患者。 • 妊娠検査陽性又は授乳中の患者。

本試験は、スクリーニング期間 (治験製品の初回投与日 (ベースライン) 前の 60 日間) 及び治療期間 (治験製品の初回投与後 26 週間) から構成された。

治験責任医師により、各患者において大きさ、解剖学的な部位及び外観が類似している 2 つの創傷 (一次創傷) が選択され、それぞれ本品又はプラセボに無作為に割り付けられた。二重盲検下で、一方の創傷には規定用量の本品を、もう一方の創傷にはプラセボを、創傷が閉鎖するまで週 1 回塗布することとされた。治験責任医師により一次創傷の 1 つが完全閉鎖¹⁵⁾ したと判断された場合、当該創傷への塗布を中止することとされた。また、その後に治験責任医師によって創傷が開いていると判断された時点で塗布が再開された。

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 つの二次創傷が選択され、非盲検下で規定用量の本品を週 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の治療中に、隣接する創傷 (最初に選択した創傷から約 2～3 cm 離れた創傷) が開いた場合、最初に選択した創傷が閉鎖したと判断されても、その隣接する創傷に治験製品を塗布することが許容された。

¹⁴⁾ 主要評価項目の投与後 6 カ月目における一次創傷が完全治癒した創傷の期待割合について、本品投与創傷では 75%、プラセボ投与創傷では 25%と仮定し、有意水準両側 5%の下、検出力 90%を確保するために必要な症例数として 24 例 (24 ペアの一次創傷) と設定された。

¹⁵⁾ 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」と定義された。また、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。

一次創傷のペア及び二次創傷における本品の用量は表 30 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。また、表 31 のとおり、年齢に基づき 1 週あたりの最大用量が設定され、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。なお、各創傷に対する本品の用量はベースライン時に固定され、試験期間中に変更しないこととされた。また、本品の塗布後、約 24 時間は被覆材によって創傷を被覆することとされた。

表 30 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

表 31 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 カ月以上 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

登録された 31 例 (RDEB : 30 例、DDEB : 1 例) 全例で一次創傷が無作為化され、治験製品が投与された。患者都合により試験を中止した 3 例を除く 28 例が試験を完了した。一次創傷が無作為化された 31 例全例が ITT 集団とされ、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である、治験製品の初回投与後 6 カ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と判断された割合) は表 32 のとおりであり、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。

表 32 治験製品の初回投与後 6 カ月における完全治癒した一次創傷の割合 (B-VEC-03 試験、ITT 集団)

本品投与創傷 (31 例)	プラセボ投与創傷 (31 例)	群間差 [95%CI] 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

主な副次評価項目である、治験製品の初回投与後 3 カ月における完全治癒した一次創傷の割合 (8 及び 10 週又は 10 及び 12 週の 2 回の visit で連続して完全閉鎖と判断された割合) は、表 33 のとおりであった。

表 33 治験製品の初回投与後 3 カ月における完全治癒した一次創傷の割合 (B-VEC-03 試験、ITT 集団)

本品投与創傷 (31 例)	プラセボ投与創傷 (31 例)
70.6%	19.7%

欠測例については、多重補完法を用いた。

安全性について、有害事象は 18/31 例 (58.1%) に認められた。全体で 2 例以上に認められた有害事象は、そう痒症、悪寒及び扁平上皮癌各 3 例、紅斑、発疹、咳嗽及び鼻漏各 2 例であった。治験製品との因果関係が否定されなかった有害事象は 1 例 (紅斑) に認められたが、無傷及び未処置の皮膚における創傷被覆材下の断続的な紅斑と報告されており、標的部位に特異的ではなく、一般的な所見であると考えられた。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 3 例 (蜂巣炎、貧血/下痢、血液培養陽性) に認められた。いずれの事象も治験製品との因果関係は否定され、転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.1.3 海外長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2-1 : B-VEC-EX-02 試験<2021 年 5 月～2023 年 7 月>)

B-VEC-03 試験を終了した DEB 患者 (以下、「継続塗布患者」) 又は本品未投与の DEB 患者 (以下、「新規患者」) (目標症例数 : 47 例 (継続塗布患者 : 24 例、新規患者 : 23 例)) を対象に、本品を長期投与した際の安全性を評価することを目的とした非盲検非対照試験が米国の 5 施設で実施された。

主な選択基準は、DEB の臨床症状を示しており、*COL7A1* を含む遺伝子検査により DDEB 又は RDEB と診断された患者とされ、年齢に基づく制限はなかった。また、皮膚移植又はメッシュ皮膚移植の実施中の患者、過去 3 カ月以内に本品以外の治験製品を投与されたことがある患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期間及び治療期間 (本品の初回投与後 112 週間) から構成された。

治験責任医師により、各患者において本品投与創傷が複数選択され、規定用量の本品を、創傷が閉鎖するまで週 1 回塗布することとされた。治験責任医師又は医療従事者により創傷が完全閉鎖したと判断された場合、当該創傷への塗布を中止することとされ、その後に治験責任医師によって創傷が開いていると判断された時点で塗布が再開された。また、創傷が完全閉鎖したと判断された場合は新たな創傷を選択し、新たに選択された創傷が閉鎖するまで本品を塗布することとされた。さらに、B-VEC-03 試験実施時に、治験製品が塗布された部位に隣接して創傷が形成されることが確認されたことから、治療部位を安定化する目的で隣接部位にも本品を塗布することとされた。なお、本品の塗布は医療機関では治験責任医師又は指定された医療従事者が実施することとされ、初回の来院以降は、医療従事者による在宅投与も可能とされた。

なお、患者が毎週連続して来院できない場合には、来院日を調整することが許容された。

本品の用量は表 34 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。また、表 35 のとおり、年齢に基づき 1 週あたりの最大用量が設定され、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。

表 34 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

表 35 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

なお、本試験では滴下塗布に関する規定が追加され、本品は、シリンジを用いて創傷全体に 1 cm×1 cm のパターンで等間隔に小さな液滴を塗布することとされた。また、本品の塗布後、創傷より 1～2 cm ほど大きめにカットした疎水性被覆材を貼付することとされた。その後、医療従事者又は介護者が、疎水性被覆材の上に患者が希望する標準治療用被覆材を用いて創傷を被覆し、約 24 時間留置することとされた。

登録された 47 例（継続塗布患者 24 例（RDEB：23 例、DDEB：1 例）、新規患者 23 例（RDEB：22 例、DDEB：1 例））のうち、7 例の継続塗布患者が試験を完了し、40 例が試験を中止した。試験中止の理由は治験実施者による試験中止 34 例¹⁶⁾（継続塗布患者 15 例、新規患者 19 例）、患者都合による中止 5 例（継続塗布患者 1 例、新規患者 4 例）、追跡不能 1 例であった。登録された 47 例全例が安全性解析対象集団とされた。

有効性について、24 例の継続塗布患者のうち、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 例における、B-VEC-03 試験で本品の塗布を受けた一次創傷の完全閉鎖率の推移は表 36 のとおりであり、B-VEC-EX-02 試験における本品投与後 12 カ月まで、B-VEC-03 試験における本品の初回投与後 3 カ月（68.4%）及び 6 カ月（73.7%）の完全閉鎖率と同程度の完全閉鎖率が認められた。

表 36 継続塗布患者における一次創傷の完全閉鎖率の推移

	B-VEC-03 試験		B-VEC-EX-02 試験				
評価時期*1	3 カ月	6 カ月	1 週間	3 カ月	6 カ月	9 カ月	12 カ月
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

個々の継続塗布患者 19 例における、本品の塗布を受けた一次創傷の閉鎖状況の推移は表 37 のとおりであった。

¹⁶⁾ 米国において本品が承認されたことに伴い、B-VEC-EX-02 試験が中止され、患者には市販製品が投与されることとなった。

表 37 個々の継続塗布患者における一次創傷の閉鎖状況の推移

患者番号	創傷面積*1 (cm ²)	B-VEC-03 試験		B-VEC-EX-02 試験				
		3 カ月*2	6 カ月*2	1 週間*3	3 カ月*3	6 カ月*3	9 カ月*3	12 カ月*3
	57.28	OPEN	OPEN	OPEN	OPEN	OPEN	OPEN	OPEN
	10.6	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖
	5.14	OPEN	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖
	7.77	完全閉鎖	OPEN	完全閉鎖	完全閉鎖	NA	NA	NA
	9.9	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖
	5.64	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	OPEN	完全閉鎖	OPEN	OPEN
	2.32	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	OPEN	完全閉鎖	OPEN
	6.22	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	OPEN	OPEN	完全閉鎖
	4.95	完全閉鎖	OPEN	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	OPEN
	5.21	OPEN	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	OPEN	完全閉鎖	NA
	27.33	OPEN	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖
	13.02	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	OPEN	完全閉鎖	完全閉鎖	OPEN
	16.57	OPEN	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖
	19.31	完全閉鎖	OPEN	完全閉鎖	完全閉鎖	OPEN	完全閉鎖	完全閉鎖
	4.61	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	NA	NA
	21.74	OPEN	OPEN	OPEN	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	OPEN
	13.24	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖
	23.71	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	OPEN	完全閉鎖	完全閉鎖
	20.71	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	OPEN	完全閉鎖	完全閉鎖

NA：欠測

*1：B-VEC-03 試験のベースライン時の創傷面積

*2：B-VEC-03 試験における初回投与からの期間

*3：B-VEC-EX-02 試験における初回投与からの期間

安全性について、有害事象は全体で 74.5% (35/47 例)、継続塗布患者で 70.8% (17/24 例)、新規患者で 78.3% (18/23 例) に認められた。全体で 2 例以上に認められた有害事象は表 38 のとおりであった。本品との因果関係が否定されなかった有害事象は、新規患者の 1 例（創部出血）に認められた。重症度は軽度であり転帰は回復であった。

表 38 全体で 2 例以上に認められた有害事象 (B-VEC-EX-02 試験、安全性解析対象集団)

	継続塗布患者 (24 例)	新規患者 (23 例)	全体 (47 例)
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)
皮膚感染	4 (16.7)	2 (8.7)	6 (12.8)
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)
結膜炎	0	2 (8.7)	2 (4.3)
耳感染	2 (8.3)	0	2 (4.3)
胃腸炎	0	2 (8.7)	2 (4.3)
ブドウ球菌感染	1 (4.2)	1 (4.3)	2 (4.3)
上気道感染	1 (4.2)	1 (4.3)	2 (4.3)
咳嗽	6 (25.0)	3 (13.0)	9 (19.1)
鼻漏	2 (8.3)	2 (8.7)	4 (8.5)
発熱	5 (20.8)	2 (8.7)	7 (14.9)
疼痛	2 (8.3)	0	2 (4.3)
嘔吐	2 (8.3)	3 (13.0)	5 (10.6)
下痢	2 (8.3)	1 (4.3)	3 (6.4)
そう痒症	1 (4.2)	1 (4.3)	2 (4.3)
発疹	2 (8.3)	0	2 (4.3)
脱水	2 (8.3)	1 (4.3)	3 (6.4)
貧血	1 (4.2)	1 (4.3)	2 (4.3)
眼痛	2 (8.3)	0	2 (4.3)

MedDRA ver.25.0

例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は全体で 14 例、継続塗布患者で 9 例（蜂巣炎 2 例、皮膚感染 2 例、脱水、疼痛/胃瘻造設術、COVID-19、菌血症/肺炎、貧血）、新規患者で 5 例（上気道性喘鳴、吐血/気管支反応性亢進、脱水、皮膚感染、食道狭窄）に認められた。いずれの事象も本品との因果関係は否定され、転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.2 国内臨床試験

7.1.2.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : B-VEC-EX-02-JP 試験<20 年 月～20 年 月>)

日本人 DEB 患者（目標症例数：3 例）を対象に、本品を塗布した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 2 施設で実施された。

主な選択・除外基準は、表 39 のとおりであった。

表 39 主な選択・除外基準

選択基準	以下の基準をすべて満たす患者 • DEB の臨床症状を示している患者。 • <i>COL7A1</i> を含む遺伝子検査により DDEB 又は RDEB と診断された患者。 • 同意取得時の年齢が 2 カ月齢以上の患者。 • 以下の基準を満たす 1 つ以上の一次創傷を有する患者。 ➢ 評価の対象となる創傷で、理想的なサイズは 20 cm² 未満であり、40 cm² を超えない。 ➢ 外観上、清潔で十分な肉芽組織があり、血管新生が活発で、感染が認められない。
除外基準	• 治験責任医師により、治験製品の安全性及び有効性評価並びに患者の来院/治療の遵守に支障を来す可能性のある疾患又は状態を有すると判断された患者。 • 治験担当医師により、投与を受ける予定の部位に、本品投与に悪影響を及ぼすと考えられる活動性感染症が認められると判断された患者。 • 一次創傷に対して同時皮膚移植又はメッシュ皮膚移植を受けている患者。ただし、二次創傷については、本品投与開始前に、治験担当医師の臨床判断に基づき、移植片が治癒し始め、吸収されている場合は除外しない。 • 過去 3 カ月以内に遺伝子治療の臨床試験に参加した患者。

本試験は、スクリーニング期（治験製品の初回投与日（ベースライン）前の 60 日間）及び治療期間（本品の初回投与から 52 週間）から構成された。

治験責任医師により、各患者において本品の有効性評価対象となる一次創傷（理想的にはサイズが 20 cm² 未満であり、40 cm² を超えない）及び最大 6 つの二次創傷¹⁷⁾ が選択され、規定用量の本品を、創傷が閉鎖するまで週 1 回塗布することとされた。一次創傷及び/又はその隣接創傷¹⁸⁾ には、二次創傷（その隣接創傷を含む）よりも前に、本品を塗布することとされた。治験責任医師により創傷が完全閉鎖したと判断された場合、当該創傷への投与を中止することとされた。また、その後に治験責任医師によって創傷が開いていると判断され、当該創傷への投与が可能である場合には、投与を再開することが可能とされた。

なお、本品の初回投与から 26 週までは週 1 回来院し本品を塗布することとされた。一方、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。

本品の用量は表 34 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。

本品は、シリンジを用いて創傷全体に 1 cm×1 cm のパターンで等間隔に小さな液滴を塗布することとされ、本品の塗布後、創傷より 1～2 cm ほど大きめにカットした疎水性被覆材を貼付することとされた。その後、医療従事者又は介護者が、疎水性被覆材の上に患者が希望する標準治療用被覆材を用いて創傷を被覆し、約 24 時間留置することとされた。また、表 40 のとおり、年齢に基づき 1 週あたりの最大用量が設定され、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 週あたりの最大用量を超えないこととされた。したがって、一次創傷や選択された二次創傷の大きさによっては、複数の二

¹⁷⁾ 一次創傷は本試験を通して 1 つに固定されたが、二次創傷は、治験責任医師の判断により週ごとに治療すべき創傷を 6 つまで選択することが可能とされた。

¹⁸⁾ DEB の創傷は状態が容易に変化するため、一次創傷が完全に閉鎖していたとしても、一次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 1～3 インチ（2.5～7.6 cm））を治療することが許容された。

次創傷に本品を塗布するのに十分な用量がない場合もあった。

表 40 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 カ月以上 3 歳未満	2.0×10^9
3 歳以上	4.0×10^9

登録された 5 例全例に本品が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。また、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 4 例が PPS とされ、有効性解析対象集団とされた。

ベースラインの患者背景及び治療対象となった創傷の状況は、表 41 のとおりであった。

表 41 ベースラインの患者背景及び治療対象となった創傷の状況 (B-VEC-EX-02-JP 試験)

患者番号	年齢	性別	診断	一次創傷のサイズ (cm ²)	二次創傷の数 (個)	二次創傷のサイズの範囲 (cm ²)
■	17 歳	男性	RDEB	8	6	2~26
■	12 歳	女性	RDEB	1	6	1
■	68 歳	女性	RDEB	20	6	6~27
■	22 歳	女性	RDEB	NA	5	NA
■	59 歳	女性	RDEB	2	5	1~21

NA：欠測

有効性について、主要評価項目である、本品の初回投与後 6 カ月における一次創傷の完全閉鎖率（本品の初回投与後 22、24 又は 26 週いずれかの visit で完全閉鎖と判断された割合）は 100%であった。

また、副次評価項目である本品の初回投与後 3 カ月における一次創傷の完全閉鎖率（8、10 又は 12 週のいずれかの visit で完全閉鎖と判断された割合）も 100%であった。

個々の患者における一次創傷の閉鎖状況の推移は表 42 のとおりであった。

表 42 個々の患者における一次創傷の閉鎖状況の推移 (B-VEC-EX-02-JP 試験、PPS)

患者番号	ベースライン	8 週	10 週	12 週	22 週	24 週	26 週	36 週	38 週	40 週	48 週	50 週	52 週
■	OPEN	完全閉鎖	完全閉鎖	OPEN	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	OPEN	OPEN	OPEN	OPEN	OPEN	OPEN
■	OPEN	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖
■	OPEN	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖
■	OPEN	OPEN	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖	完全閉鎖

安全性について、有害事象は 80.0%（4/5 例）に認められた。各患者に認められた有害事象は表 43 のとおりであり、上咽頭炎 2 例、皮膚感染、下痢、上気道感染、挫傷、接触皮膚炎及びそう痒症各 1 例であった。いずれの事象も本品との因果関係は否定された。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 43 各患者に認められた有害事象 (B-VEC-EX-02-JP 試験、安全性解析対象集団)

患者番号	有害事象
	皮膚感染、上咽頭炎、下痢
	接触皮膚炎、上気道感染、上咽頭炎 3 件
	そう痒症
	挫傷

MedDRA ver.26.1

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 海外臨床試験成績の利用及び審査方針について

本申請において、*COL7A1* 遺伝子の変異を有する外国人 DEB 患者に対する本品の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第 I / II 相試験 (KB103-001 試験)、国際共同第 III 相試験 (B-VEC-03 試験) 及び長期継続試験 (B-VEC-EX-02) が提出され、日本人 DEB 患者を対象とした臨床試験成績は国内第 III 相試験 (B-VEC-EX-02-JP 試験) の 5 例のみである。

主として海外臨床試験成績に基づき日本人における本品の有効性及び安全性の評価を行うことの適切性について、申請者は以下のように説明している。

本品の治療対象となる日本人 DEB 患者は非常に少ないことから、B-VEC-EX-02-JP 試験は、実施可能性を考慮して少数例の非盲検非対照試験とした。本品の有効性及び安全性を検討することを目的として海外で実施された KB103-001 試験、B-VEC-03 試験及び B-VEC-EX-02 試験の成績と合わせて、日本人における本品の有効性及び安全性を評価することとした。

なお、以下の理由から、海外臨床試験成績を利用して日本人患者における本品の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

- DEB は、*COL7A1* 遺伝子の変異によって引き起こされる遺伝性疾患であり、国内外で診断方法、管理方法に大きな違いはないこと（稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班、表皮水疱症の診断の手引き、Best Practice Guidelines: Skin and wound care in Epidermolysis Bullosa 2017. Wound International）。なお、EB を効能、効果又は性能とする製品としてヒト（自己）表皮由来細胞シート（販売名：ジェイス）が本邦でのみ承認されているが、適応は難治例に限られている。
- 本品は疾患の原因となる *COL7A1* 遺伝子の変異の違いにかかわらず、COL7 タンパク質を補充することで効力を発揮するものであり、日本人と非日本人で本品の効力に差異はないと考えられること。
- 本品の非臨床試験及び海外臨床試験の結果、本品の全身曝露による分布及び排出は想定されず、本品の生体内分布は投与部位の皮膚に限定され、日本人患者においても同様と考えられること。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、DEB 患者に対して、本品の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 試験デザインの適切性について

申請者は、B-VEC-03 試験の試験デザインの適切性について、以下のように説明している。

＜主要評価項目の適切性について＞

B-VEC-03 試験の主要評価項目は、治験製品の初回投与後 6 カ月における完全治癒した一次創傷の割合（評価対象の創傷が少なくとも 2 回の visit で連続して完全閉鎖と判断された割合）とした。容易に創傷の開放を再発する DEB 患者にとっては、一過性ではなく容易に開放しない創傷の閉鎖が得られることに臨床的意義があると考えられ、一過性の創傷の閉鎖と、容易に開放しない耐久性のある創傷の閉鎖を区別するためには 2 時点での評価が必要と考えた。

＜患者内無作為化比較試験として実施すること、並びに評価対象潰瘍の選択の適切性について＞

B-VEC-03 試験の計画当時、FDA による希少疾患に対する遺伝子治療に関するガイダンス（案）「Human Gene Therapy for Rare Diseases」、FDA による EB の治療薬開発に関するガイダンス（案）「Epidermolysis Bullosa: Developing Drugs for Treatment of Cutaneous Manifestations. Guidance for Industry」及び EMA による細胞・遺伝子治療製品の開発に関するガイドライン（案）「Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials」において、希少疾患である EB の臨床試験では、症例数を最小化でき、患者間のばらつきの問題を回避することができる患者内無作為化比較のデザインを考慮することができるとされていたことから、患者内無作為化比較試験として実施することとした。

また、治験責任医師の判断により、各患者において大きさ、解剖学的な部位及び外観が類似している 2 つの創傷を評価対象創傷（一次創傷のペア）として選択することとし、両創傷を無作為化した。

B-VEC-03 試験の開始当初は一次創傷のペアを 3 ペアまで選択することが可能であったが、治験実施計画書 ver.1.3（20 年 月 日改訂）において、一次創傷のペアを 1 ペアのみ選択する規定に変更した。当該改訂までに組み入れられた 10 例で 2 ペア以上の一次創傷が選択されていたため、盲検を維持したまま各症例について治験責任医師により解析に用いる一次創傷のペアが 1 つ選択された¹⁹⁾。

＜KB103-001 試験に参加した患者を登録することの適切性について＞

本品による COL7 タンパク質発現の半減期及び皮膚のターンオーバーを考慮すると、治療した創傷が閉鎖した後、少なくとも 3 カ月間の閉鎖期間が期待できるものの、その後創傷が再度開き、新たな創傷が形成される可能性があること、並びに対象疾患の希少性を考慮し、B-VEC-03 試験においては KB103-001 試験に参加した患者を組み入れることを可能とした。B-VEC-03 試験に登録された 31 例中 5 例（患者番号： 、 、 、 及び ）は KB103-001 試験に参加した患者であった。当該 5 例の患者について、試験間のウォッシュアウト期間は 402～873 日であり、KB103-001 試験に参加した患者を組み入れたことは B-VEC-03 試験での有効性評価へ影響を及ぼすものではないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

＜主要評価項目の適切性について＞

B-VEC-03 試験の主要評価項目を治験製品の初回投与後 6 カ月における完全治癒した一次創傷の割合としたことについて、臨床的意義の観点から申請者の説明は理解可能である。DEB 患者の創傷の状態は

¹⁹⁾ 3 例を除き、創傷番号 1 番目の創傷のペアが選択された。3 例では、サイズ及び解剖学的部位がより類似していた創傷番号 2 番目の創傷のペアが選択された。

変化しやすく、一次創傷のペアの部位及びサイズの違いが本品投与後の創傷治癒に影響する可能性があることから、DEB に対する治療効果の評価に際しては、創傷の部位及びサイズによる創傷治癒の影響並びに創傷の治癒の持続性についても確認することとした。

＜患者内無作為化比較試験として実施すること、並びに評価対象潰瘍の選択の適切性について＞

B-VEC-03 試験を患者内無作為化比較試験として実施したこと、並びに各患者において大きさ、解剖学的な部位及び外観が類似している 2 つの創傷を評価対象創傷（一次創傷のペア）として選択し無作為化するデザインとしたことについて、申請者の説明は理解可能である。

B-VEC-03 試験の試験中に治験実施計画書を改訂し、改訂前に組み入れられた症例では既に選択されていた複数の一次創傷のペアから 1 ペアのみを選択し評価に用いたことについて、盲検が維持された状態で試験が実施されていたことから当該変更は受入れ可能と考える。ただし、当該選択が有効性評価に影響を及ぼした可能性があるため、治験実施計画書の改訂前と改訂後に組み入れられた患者での有効性の結果を比較し、有効性評価への影響を確認することとした。

＜KB103-001 試験に参加した患者を登録することの適切性について＞

KB103-001 試験に参加した患者を B-VEC-03 試験に登録可能としたことについて、本品に対する反応が既知の患者を評価に含めることになり、有効性評価に影響を及ぼす可能性があることから、本品の有効性評価を行う上で適切ではなかったと考える。したがって、B-VEC-03 試験の登録患者のうち、KB103-001 試験に参加した 5 例の患者を除外した集団と当該患者を含めた全体集団での有効性を比較する解析を実施し、有効性評価への影響を確認することとした。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

申請者は、DEB 患者に対する本品の有効性について、以下のように説明している。

B-VEC-03 試験において、主要評価項目である治験製品の初回投与後 6 カ月における完全治癒した一次創傷の割合 (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と判断された割合) は、表 32 のとおり本品投与創傷で 67.4%、プラセボ投与創傷で 21.6%、群間差 [95%CI] (%) は 45.8 [23.6, 68.0] であり、本品投与創傷ではプラセボ投与創傷に比べて有意に高かった (McNemar 検定、 $p=0.0019$)。

また、副次評価項目である治験製品の初回投与後 3 カ月後における完全治癒した一次創傷の割合 (8 及び 10 週又は 10 及び 12 週の 2 回の visit で連続して完全閉鎖と判断された割合) は、表 33 のとおり本品投与創傷で 70.6%、プラセボ投与創傷で 19.7% であり、6 カ月時点と同様の傾向が認められた。

一次創傷のペアの部位及びサイズの違いによる有効性への影響について、B-VEC-03 試験におけるベースライン時の部位別及びサイズ別の完全治癒した一次創傷の割合は表 44 のとおりであり、本品の有効性に関して注意を要する傾向は認められなかった。なお、症例数が限られているため、結果の解釈には注意を要するが、部位については上肢、創傷面積については 20 cm² 以上 40 cm² 未満で本品投与創傷の完全治癒した割合が高い傾向が認められた。また、創傷面積について、創傷面積が大きい創傷において、プラセボ投与創傷と比較して本品投与創傷で完全治癒の割合が高い傾向が認められた。

表 44 ベースライン時の部位別及びサイズ別の完全治癒した一次創傷の割合 (B-VEC-03 試験、ITT 集団^{*1})

		本品投与創傷	プラセボ投与創傷
部位	頭頸部	0% (0/1 例)	0% (0/1 例)
	体幹	66.7% (6/9 例)	22.2% (2/9 例)
	下肢	69.2% (9/13 例)	15.4% (2/13 例)
	上肢	83.3% (5/6 例)	33.3% (2/6 例)
創傷面積 ^{*2}	20 cm ² 未満	68.2% (15/22 例)	27.3% (6/22 例)
	20 cm ² 以上 40 cm ² 未満	80.0% (4/5 例)	0% (0/5 例)
	40 cm ² 以上 60 cm ² 未満	50.0% (1/2 例)	0% (0/2 例)
	60 cm ² 以上	—	—

—：該当する被験者なし

*1：ITT 集団の 31 例中 2 例は 6 カ月時点の完全治癒のデータが欠測していた。

*2：創傷面積のカテゴリーが本品投与創傷とプラセボ投与創傷で異なる患者の場合、本品投与創傷のカテゴリーに該当するとした。

創傷の治癒の持続性について、B-VEC-03 試験において、同一患者で治験製品の初回投与後 3 カ月及び 6 カ月の両方において完全治癒（8 及び 10 週又は 10 及び 12 週の 2 回の visit で連続して完全閉鎖、かつ 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）となった割合は、本品投与創傷（31 例）では 49.7%、プラセボ投与創傷（31 例）では 7.1%であった。

また、B-VEC-EX-02 試験における、B-VEC-03 試験で本品が塗布された継続塗布患者（全 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）の一次創傷の完全閉鎖率の推移は表 36 のとおりであり、本品投与後 12 カ月まで同程度の完全閉鎖率が認められた。

B-VEC-03 試験の一次創傷のペアの選択数の変更に係る治験実施計画書の改訂前と改訂後に組み入れられた患者での有効性の比較を行った結果、並びに KB103-001 試験に参加した 5 例の患者を除外した集団と全体集団（ITT 集団）の比較結果はそれぞれ表 45 及び表 46 のとおりであり、治験実施計画書改訂が本品の有効性の過大評価に繋がる結果は認められなかった。

表 45 治験製品の初回投与後 3 カ月及び 6 カ月における完全治癒した一次創傷の割合：治験実施計画書の改訂前と改訂後に組み入れられた患者の比較 (B-VEC-03 試験、ITT 集団)

評価時期	治験実施計画書の改訂前に組み入れられた患者（10 例）		治験実施計画書の改訂後に組み入れられた患者（21 例）	
	本品投与創傷	プラセボ投与創傷	本品投与創傷	プラセボ投与創傷
3 カ月	80.0%	20.0%	66.2%	20.2%
6 カ月	88.0%	12.0%	57.1%	25.2%

欠測例については、多重補完法を用いた。

表 46 治験製品の初回投与後 3 カ月及び 6 カ月における完全治癒した一次創傷の割合：KB103-001 試験に参加した 5 例の患者を除外した集団と全体集団の比較 (B-VEC-03 試験、ITT 集団)

評価時期	KB103-001 試験に参加した 5 例の患者を除外した集団（26 例）		全体集団（B-VEC-03 試験、ITT 集団）（31 例）	
	本品投与創傷	プラセボ投与創傷	本品投与創傷	プラセボ投与創傷
3 カ月	64.6%	19.6%	70.6%	19.7%
6 カ月	60.4%	19.2%	67.4%	21.6%

欠測例については、多重補完法を用いた。

さらに、日本人患者の有効性について、申請者は以下のように説明している。

外国人患者を対象とした B-VEC-03 試験及び日本人患者を対象とした B-VEC-EX-02-JP 試験の結果から、本品の初回投与後 8、10、12、22、24、26 週における一次創傷の閉鎖状況は表 47 に示すとおりであり、日本人患者数が少なく結果の解釈には注意を要するが、外国人患者と大きく異なる傾向は認められなかった。

表 47 B-VEC-03 試験 (ITT 集団) と B-VEC-EX-02-JP 試験 (PPS) における一次創傷の完全閉鎖率の比較

評価時期	B-VEC-03 試験 (外国人患者：31 例)	B-VEC-EX-02-JP 試験 (日本人患者：4 例)
8 週	51.6% (16)	75.0% (3)
10 週	71.0% (22)	100% (4)
12 週	74.2% (23)	75.0% (3)
22 週	67.7% (21)	100% (4)
24 週	64.5% (20)	100% (4)
26 週	64.5% (20)	100% (4)

創傷が完全閉鎖した割合 (完全閉鎖した例数)

また、B-VEC-EX-02-JP 試験の主要評価項目は一次創傷の完全閉鎖率とされており、完全治癒を評価項目としてはいなかったものの、本品の初回投与後 6 カ月における完全治癒した一次創傷の割合 (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と判断された割合)、並びに本品の初回投与後 3 カ月後における完全治癒した一次創傷の割合 (8 及び 10 週又は 10 及び 12 週の 2 回の visit で連続して完全閉鎖と判断された割合) は表 42 のとおり 100%であり、外国人患者と大きく異なる傾向は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明は理解可能であり、以下の点等を踏まえ、B-VEC-03 試験、B-VEC-EX-02 試験及び KB103-001 試験の結果から、DEB 患者に対する本品の一定の有効性は示されたと判断した。

- B-VEC-03 試験において、主要評価項目である治癒製品の初回投与後 6 カ月における完全治癒した一次創傷の割合は、本品投与創傷ではプラセボ投与創傷に比べて統計学的に有意に高かったこと。
- 創傷部位及びサイズにより本品の有効性に疑義が生じる結果は認められなかったこと。
- B-VEC-03 試験及び B-VEC-EX-02 試験の結果から、長期間にわたり、本品塗布による創傷閉鎖の持続性が示唆されていること。

また、B-VEC-EX-02-JP 試験の日本人患者の結果を踏まえると、日本人患者においても本品の有効性が期待できると考えるが、臨床試験における日本人患者数は非常に限られていることから、製造販売後に、日本人患者における本品の有効性に係る情報を収集することが必要と考える。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 本品の安全性プロファイル及びその国内外差について

申請者は、KB103-001 試験、B-VEC-03 試験、B-VEC-EX-02 試験及び B-VEC-EX-02-JP 試験において本品が投与された患者での安全性情報を基に、本品の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

KB103-001 試験、B-VEC-03 試験及び B-VEC-EX-02 試験における安全性の概要は、表 48～表 50 のとおりであり、死亡及び投与中止に至った事象は認められなかった。

表 48 安全性の概要 (KB103-001 試験、安全性解析対象集団)

	第Ⅰ相パート (2 例)	第Ⅱ相 a パート (4 例)	第Ⅱ相 b パート*1*2 (5 例)	第Ⅱ相 c パート (1 例)	全体 (12 例)
全有害事象	0	3 (75.0)	5 (100)	1 (100)	9 (75.0)
本品との因果関係が 否定できない有害事象	0	0	4 (80.0)	0	4 (33.3)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
重症度が高度の有害事象	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0

例数 (%)

*1：第Ⅱ相 a パートの 3 例が第Ⅱ相 b パートにも参加した。

*2：皮内投与に関連した有害事象は 3 例に認められた。

表 49 安全性の概要 (B-VEC-03 試験、安全性解析対象集団)

	全体 (31 例)
全有害事象	18 (58.1)
本品との因果関係が否定できない有害事象	1 (3.2)
重篤な有害事象	3 (9.7)
重症度が高度の有害事象	2 (6.5)
投与中止に至った有害事象	0
死亡に至った有害事象	0

例数 (%)

表 50 安全性の概要 (B-VEC-EX-02 試験、安全性解析対象集団)

	継続塗布患者 (24 例)	新規患者 (23 例)	全体 (47 例)
全有害事象	17 (70.8)	18 (78.3)	35 (74.5)
本品との因果関係が否定できない有害事象	0	1 (4.3)	1 (2.1)
重篤な有害事象	9 (37.5)	5 (21.7)	14 (29.8)
重症度が高度の事象	8 (33.3)	2 (8.7)	10 (21.3)
投与中止に至った有害事象	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0

例数 (%)

長期の安全性について、B-VEC-EX-02 試験における有害事象の発現割合は、継続塗布患者と新規患者で同程度であった。重篤な有害事象及び重症度が高度の有害事象はいずれも本品との因果関係が否定されており、本品の長期投与時の安全性に懸念は認められていないと考える。

年齢別の安全性について、KB103-001 試験、B-VEC-03 試験及び B-VEC-EX-02 試験における安全性の概要は表 51～表 53 のとおりであった。年齢サブグループ別の例数が少なく、結果の解釈には限界があるものの、年齢による安全性プロファイルの差異はないと考える。

表 51 年齢別の安全性 (KB103-001 試験、安全性解析対象集団)

	3 歳未満 (0 例)	3 歳以上 12 歳未満 (1 例)	12 歳以上 18 歳未満 (4 例)	18 歳以上 (7 例)
全有害事象	0	1 (100)	3 (75.0)	5 (71.4)
本品との因果関係が否定できない有害事象	0	0	2 (50.0)	5 (41.7)
重篤な有害事象	0	0	0	0
例数 (%)				

表 52 年齢別の安全性 (B-VEC-03 試験、安全性解析対象集団)

	3 歳未満 (3 例)	3 歳以上 12 歳未満 (7 例)	12 歳以上 18 歳未満 (9 例)	18 歳以上 (12 例)
全有害事象	1 (33.3)	5 (71.4)	4 (44.4)	8 (66.7)
本品との因果関係が否定できない有害事象	1 (33.3)	1 (14.3)	1 (11.1)	0
重篤な有害事象	0	1 (14.3)	0	2 (16.7)
例数 (%)				

表 53 年齢別の安全性 (B-VEC-EX-02 試験、安全性解析対象集団)

	継続塗布患者 (24 例)				新規患者 (23 例)			
	3 歳未満 (1 例)	3 歳以上 12 歳未満 (8 例)	12 歳以上 18 歳未満 (4 例)	18 歳以上 (11 例)	3 歳未満 (4 例)	3 歳以上 12 歳未満 (5 例)	12 歳以上 18 歳未満 (4 例)	18 歳以上 (10 例)
全有害事象	1 (100)	6 (75.0)	4 (100)	6 (54.5)	4 (100)	4 (80.0)	2 (50.0)	8 (80.0)
本品との因果関係が 否定できない有害事象	0	0	0	1 (9.1)	0	2 (40.0)	0	3 (30.0)
重篤な有害事象	0	4 (50.0)	2 (50.0)	3 (27.3)	3 (75.0)	0	0	2 (20.0)
例数 (%)								

さらに、日本人患者の安全性について、B-VEC-EX-02-JP 試験において認められた有害事象はいずれも本品との因果関係はないと判断され、重症度が高度の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。なお、表 43 のとおり、挫傷は B-VEC-EX-02-JP 試験のみで発現したが、転帰は回復であり、重症度は軽度であった。日本人患者数が少なく、結果の解釈には限界があるものの、日本人特有の新たな安全性の懸念は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

KB103-001 試験、B-VEC-03 試験、B-VEC-EX-02 試験及び B-VEC-EX-02-JP 試験において本品との因果関係が否定されなかった問題となる有害事象は認められておらず、本品は忍容可能であると判断した。なお、日本人患者への投与経験は 5 例のみと限られているが、現時点では日本人患者で問題となる事象は認められていないことを確認した。

以下の項では、臨床試験において本品の投与部位に発現した有害事象及び本品投与に際して注意が必要と考えられる有害事象（免疫原性及び腫瘍原性）について検討した結果を示す。

7.R.3.2 投与部位に関連する有害事象について

申請者は、本品投与による投与部位に関連する有害事象について、以下のように説明している。

B-VEC-03 試験において一次創傷（本品投与部位、プラセボ投与部位）、二次創傷及びその他の部位の皮膚に発現した有害事象²⁰⁾の発現状況は、表 54 のとおりである。一次創傷及び二次創傷の本品投与部位で発現した有害事象はいずれも本品との因果関係が否定された。

表 54 投与部位に関連した有害事象（B-VEC-03 試験、安全性解析対象集団）

	本品投与部位 (31 例)	プラセボ投与部位 (31 例)	二次創傷 (31 例)	その他の皮膚 (31 例)	全体 (31 例)
全有害事象	0	1 (3.2)	1 (3.2)	4 (12.9)	6 (19.4)
扁平上皮癌	0	0	0	3 (9.7)	3 (9.7)
蜂巣炎	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)
手皮膚炎	0	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)
皮膚病変	0	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)
皮膚局面	0	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)
黄色腫	0	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)
創部ドレナージ	0	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)

例数 (%)

MedDRA ver.24.1

B-VEC-EX-02試験において、本品投与部位、非投与部位の皮膚、皮膚以外及び発現箇所不明の有害事象²¹⁾の発現状況は表55のとおりである。有害事象の発現割合は、投与部位と非投与部位の皮膚で同程度であった。SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象が最も多く認められ、その発現割合は投与部位と非投与部位の皮膚で同程度であった。本品投与部位で発現した有害事象はいずれも本品との因果関係が否定された。

表 55 全体で5%以上に発現した投与部位に関連した有害事象（B-VEC-EX-02 試験、安全性解析対象集団）

	投与部位 (47 例)	非投与部位 (皮膚) (47 例)	皮膚以外 (47 例)	発現箇所不明 (47 例)	全体 (47 例)
全有害事象	8 (17.0)	6 (12.8)	5 (10.6)	18 (38.3)	25 (53.2)
	22	6	20	32	80
皮膚感染	2 (4.3)	1 (2.1)	0	4 (8.5)	6 (12.8)
	3	1	0	4	8
蜂巣炎	0	1 (2.1)	0	3 (6.4)	4 (8.5)
	0	1	0	4	5
創傷感染	2 (4.3)	0	0	1 (2.1)	3 (6.4)
	3	0	0	1	4

上段：例数 (%)、下段：件数

MedDRA ver.25.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の臨床試験において問題となる投与部位に関連する有害事象の発現は認められていないことを確認した。しかしながら、情報が限られていることから、引き続き製造販売後に、投与部位に関連する有害事象の発現状況を情報収集することが適切であると考ええる。

²⁰⁾ EDC に記録された発現部位に基づき、発現部位が特定された。なお、発現部位の情報が「Systemic (全身性)」又は「Not collected (記録なし)」と記録されていた事象は除外されている。

²¹⁾ EDC に記録された発現部位に基づき、発現部位が特定された。なお、発現部位の情報が「Systemic (全身性)」又は「Not collected (記録なし)」と記録されていた事象は除外されている。

7.R.3.3 免疫原性について

申請者は、本品投与による免疫原性のリスクについて、以下のように説明している。

B-VEC-03 試験、B-VEC-EX-02 試験、KB103-001 試験及び B-VEC-EX-02-JP 試験において、本品に関連する免疫原性の有害事象²²⁾は認められなかった。また、海外の製造販売後調査（2024 年 8 月 18 日データカットオフ）においても、臨床的に問題となる有害事象は報告されていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の臨床試験及び海外の製造販売後において、臨床的に問題になる免疫原性の有害事象は認められていないことを確認した。しかしながら、情報が限られていることから、引き続き製造販売後に、免疫原性に関連する有害事象の発現状況を情報収集することが適切であると考ええる。

7.R.3.4 腫瘍原性について

申請者は、本品投与による腫瘍原性リスクについて、以下のように説明している。

腫瘍原性に関連する事象として、B-VEC-03試験で3例に扁平上皮癌が認められた。当該3例のうち、2例では本品の初回投与後65日、他の1例では本品の初回投与後43日に認められ、いずれも本品の初回投与後早期に発現した事象であること、いずれも本品に直接暴露されていない部位に発現した事象であることから、本品との因果関係は否定された。また、B-VEC-EX-02試験では1例に扁平上皮癌が認められた。当該症例についても、本品に直接暴露されていない部位に発現した事象であることから、本品との因果関係は否定された。その他の臨床試験では悪性腫瘍の発現は認められなかった。なお、臨床試験において認められた扁平上皮癌は、DEB患者で診断される頻度が高く、成人期中頃までにほぼすべての患者が少なくとも1つの扁平上皮癌を発症すると報告されている（J Am Acad Dermatol 2009; 60: 203-11）。

また、海外の製造販売後調査（2024年8月18日データカットオフ）において、腫瘍原性に関連する事象は報告されていない。

さらに、本品の特性や作用機序の観点から、腫瘍形成及びがん化、並びに扁平上皮癌の増悪を示す情報は得られていないことから（5.3.2 項参照）、本品塗布による腫瘍形成及びがん化のリスク、並びに DEB 患者で好発する扁平上皮癌を増悪させる懸念は低いと考える。しかしながら、現時点では本品の悪性腫瘍への影響は十分に明らかにはなっていないことから、添付文書等において、扁平上皮癌が確定診断された又は疑われる創傷へは本品を塗布しない旨の注意喚起を行う。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の臨床試験等において悪性腫瘍の発現は少なく、本品との因果関係が否定されなかった腫瘍原性に関連する有害事象の発現は認められていないことを確認した。しかしながら、本品の悪性腫瘍への影響を検討するための臨床試験等の情報が限られていることから、添付文書等において扁平上皮癌が確定診断された又は疑われる創傷への本品の塗布を避ける旨の注意喚起を行うとともに、引き続き製造販売後に、悪性腫瘍の発現に関連する有害事象の発現状況を情報収集することが適切であると考ええる。

²²⁾ 治験責任医師により、本品の免疫原性に起因すると判断された有害事象。

7.R.4 本品の臨床的位置づけについて

申請者は、DEB の治療における本品の臨床的位置づけについて、以下のように説明している。

DEB は、COL7 タンパク質をコードする *COL7A1* 遺伝子の変異によって引き起こされる遺伝性水疱症であり (J Med Genet 2007; 44: 181-92)、皮膚脆弱性、水疱形成、稗粒腫、癬痕形成等の臨床症状を特徴とする (J Eur Acad Dermatol Venereol 2004; 18: 649-53)。持続性の水疱形成は出生時から始まり、細菌感染による高い死亡リスクの一因となっている。さらに、悪性度が高く生命を脅かす扁平上皮癌を発症するリスクが高い。現在の DEB に対する治療法は支持療法にとどまり、主に対症療法に限られている。本邦では支持療法以外の治療選択肢としてヒト (自己) 表皮由来細胞シート (販売名: ジェイス) が承認されているが、原料となる組織採取の難しさ等の課題があり、新たな治療の開発が望まれている。

KB103-001 試験、B-VEC-03 試験、B-VEC-EX-02 試験及び B-VEC-EX-02-JP 試験の結果、*COL7A1* 遺伝子変異による DEB 患者において本品の有効性及び安全性が確認されたことから (7.R.2 項及び 7.R.3 項参照)、本品は当該患者に対する新たな治療の選択肢になると考える。

機構は、上記の申請者の説明を了承した。なお、本品の「[効能、効果又は性能]」の適切性については、「7.R.5 効能、効果又は性能について」の項で引き続き検討する。

7.R.5 効能、効果又は性能について

本品の申請時の「[効能、効果又は性能]」は、「*COL7A1* 遺伝子の変異を有する栄養障害型表皮水疱症患者の治療」と設定されていた。また、＜効能、効果又は性能に関連する注意＞は、以下のように設定されていた。

- 遺伝学的検査により *COL7A1* 遺伝子の変異が確認された患者に投与すること。

機構は、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 本品の臨床的位置づけについて」の項、並びに以下に示す検討の結果、本品の「[効能、効果又は性能]」及び＜効能、効果又は性能に関連する注意＞は、以下のように設定することが適切と判断した。

「[効能、効果又は性能] (取り消し線部削除)

~~*COL7A1* 遺伝子の変異を有する栄養障害型表皮水疱症患者の治療~~

＜効能、効果又は性能に関連する注意＞ (下線部追加、取り消し線部削除)

- 遺伝学的検査により *COL7A1* 遺伝子の変異が確認された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投与すること。

7.R.5.1 本品投与前に *COL7A1* 遺伝子変異の確認を必須とする必要性について

本品の＜効能、効果又は性能に関連する注意＞において、遺伝学的検査により *COL7A1* 遺伝子の変異が確認された患者に投与する旨が規定されている。機構は、DEB の診断においては遺伝学的検査以外の臨床検査も利用されることから、本品投与前に遺伝学的検査による *COL7A1* 遺伝子変異の確認を必須とする必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

以下の理由から、本品投与前に遺伝学的検査により *COL7A1* 遺伝子変異を確認することは必須ではなく、IFM 及び TEM により確定診断が困難な場合等に必要に応じて実施することによりよいと考える。

- DEB は COL7 タンパク質をコードする *COL7A1* 遺伝子の変異を原因とする疾患であるが、表皮水疱症が疑われる場合の病型の同定においては、臨床的特徴及び/又は家族歴を踏まえ、臨床検査による診断が実施される。臨床検査においては、①皮膚生検の IFM、②TEM による皮膚超微細構造検査、及び/又は③*COL7A1* 遺伝子検査により確定診断がなされ、仮に IFM 及び TEM により DEB と確定診断された場合、遺伝子検査は必ずしも必要とされていないこと (British Journal of Dermatology. 2020; 183: 614-27)。
- IFM 及び TEM では *COL7A1* 遺伝子の変異を直接確認することはできないが、IFM では COL7 タンパク質の基底膜への沈着の減少又は消失、TEM では基底膜部下の真皮/表皮の剥離を確認することができ、原因遺伝子の異なる DEB 以外の病型 (単純型、接合部型、キンドラー症候群) と誤診する可能性は低く、IFM 及び TEM のみで DEB の正確な診断が困難な場合に、必要に応じて遺伝子検査が実施されること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に問題はなく、＜効能、効果又は性能に関連する注意＞における、遺伝学的検査により *COL7A1* 遺伝子の変異が確認された患者に投与する旨の記載は不要と考えるが、本品は DEB 患者で欠損している機能的な COL7 タンパク質を補充することにより有効性を示すことを踏まえると、原因遺伝子の異なる他の EB との鑑別を行った上で本品を投与することが重要であると考え。したがって、＜効能、効果又は性能に関連する注意＞において、DEB と確定診断された患者に投与する旨を注意喚起することが適切と考える。なお、DEB の原因遺伝子は *COL7A1* 遺伝子のみであり、他の遺伝子変異が原因の場合は DEB ではなく他の病型の EB となることから、[効能、効果又は性能]における「*COL7A1* 遺伝子の変異を有する」旨の記載は不要であり、「栄養障害型表皮水疱症」とすることが適切と考える。

7.R.5.2 本品投与前に抗 HSV-1 抗体価及び抗 COL7 抗体価を確認することの要否について

機構は、本品投与前に抗 HSV-1 抗体価及び抗 COL7 抗体価を確認することの要否について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

以下の理由から、本品投与前に抗 HSV-1 抗体価及び抗 COL7 抗体価を確認する必要はないと考える。

- ① 有効性への影響について、以下の結果から、抗 HSV-1 抗体及び抗 COL7 抗体のいずれについても、抗体の有無に関わらず、本品の有効性に明らかな差異は認められなかった。

- KB103-001 試験において、抗 HSV-1 抗体及び抗 COL7 抗体のいずれについても、以下のとおりベースライン時に抗体陽性の患者及びベースライン時に抗体陰性の患者が認められたが、表 27 のとおり、これらの患者間で本品投与創傷の閉鎖状況の推移に明らかな差異は認められなかった。
 - ベースライン時に抗 HSV-1 抗体陽性の患者 5 例 (患者番号: [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED])
 - ベースライン時に抗 HSV-1 抗体陰性の患者 3 例 (患者番号: [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED])
 - ベースライン時に抗 COL7 抗体陽性の患者 2 例 (患者番号: [REDACTED]、及び [REDACTED])

- ベースライン時に抗 COL7 抗体陰性の患者 5 例（患者番号：[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]）
- B-VEC-03 試験における、ベースライン時の抗 HSV-1 抗体の有無別及びベースライン時の抗 COL7 抗体の有無別の初回投与後 6 カ月における完全治癒した一次創傷の割合は表 56 のとおりであり、抗 HSV-1 抗体及び抗 COL7 抗体のいずれについても、抗体の有無に関わらず、完全治癒した一次創傷の割合に明らかな差異は認められなかった。

表 56 ベースライン時の抗体の有無別の初回投与後 6 カ月における完全治癒した一次創傷の割合の比較
(B-VEC-03 試験、ITT 集団^{*1})

		本品投与創傷	プラセボ投与創傷
抗 HSV-1 抗体	無	62.5% (5/8 例)	12.5% (1/8 例)
	有	69.2% (9/13 例)	30.8% (4/13 例)
抗 COL7 抗体	無	65.0% (13/20 例)	25.0% (5/20 例)
	有	100% (1/1 例)	0% (0/1 例)

*1：DEB 患者では皮膚の脆弱性により採血が困難なため、ITT 集団の 31 例中 9 例でベースライン時の血清検体の採取ができなかった。また、ベースラインを測定した 22 例の患者のうち、1 例は 6 カ月時点での完全治癒のデータが欠測していた。

- ② 安全性への影響について、KB103-001 試験及び B-VEC-03 試験における、ベースライン時の抗 HSV-1 抗体の有無別及び抗 COL7 抗体の有無別の有害事象の発現状況は、それぞれ表 57 及び表 58 に示すとおりである。症例数が少なく結果の解釈には限界があるものの、ベースライン時のそれぞれの抗体の有無で有害事象の発現割合に明らかな差異は認められなかった。

表 57 ベースライン時の抗体の有無別の有害事象の発現割合 (KB103-001 試験、安全性解析対象集団)

	HSV-1 抗体		COL7 抗体	
	無 (3 例)	有 (6 例)	無 (7 例)	有 (2 例)
全有害事象 例数 (%)	3 (100)	4 (66.7)	6 (85.7)	1 (50.0)

表 58 ベースライン時の抗体の有無別の有害事象の発現割合 (B-VEC-03 試験、安全性解析対象集団)

	HSV-1 抗体			COL7 抗体		
	無 (8 例)	有 (14 例)	不明 ^{*1} (9 例)	無 (21 例)	有 (1 例)	不明 ^{*1} (9 例)
全有害事象 例数 (%)	5 (62.5)	8 (57.1)	5 (55.6)	12 (57.1)	1 (100)	5 (55.6)

*1：DEB 患者では皮膚の脆弱性により採血が困難なため、9 例でベースライン時の血清検体の採取ができなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、ベースライン時の抗 HSV-1 抗体及び抗 COL7 抗体の有無によって本品の有効性及び安全性に特段の差がないことから、本品投与前に抗 HSV-1 抗体価及び抗 COL7 抗体価を確認する必要はないとする申請者の見解は許容可能である。なお、ベースライン時に抗体が陰性で、本品投与後に抗体が陽転した患者における有効性及び安全性の情報は限られていることから、本品投与後に抗体陽転し

た患者における影響を直接評価することはできないものの、抗体の発現により本品の有効性及び安全性に影響を及ぼす結果は認められていないことを確認した。

7.R.5.3 優性栄養障害型表皮水疱症（DDEB）患者に対する本品の投与について

申請者は、DDEB 患者に対する本品の投与について、以下のように説明している。

DDEB 患者は *COL7A1* 遺伝子の常染色体優性変異を有し、変異型 COL7 タンパク質の発現により AF の形成が不安定化することで EB の病態を呈すると考えられている。DEB の最も重篤な型である RDEB と比較して一般的に DDEB では症状が軽いとされているが、DDEB 患者でも RDEB と同様に水疱形成や再発性の創傷が問題となり（*Pediatr Dermatol* 2021; 38: 1198-1201）、扁平上皮癌の発現リスクが高い（*Orphanet J Rare Dis* 2016; 11: 117）。

変異型 COL7 タンパク質の存在下で野生型 COL7 タンパク質を過剰発現させると、COL7 タンパク質分子の集合体の安定性が正常化することが示されており、DDEB 患者の皮膚で野生型 COL7 タンパク質を発現させることが有効な治療法となる可能性が示唆されている（*J Biol Chem* 2009; 284: 30248-56）。本品は DEB の遺伝子型に関係なく患者の皮膚において野生型 COL7 タンパク質を発現させることで効力を発揮することから、本品は DDEB に対しても有効な治療法となると考える。

臨床試験では、DDEB 患者は B-VEC-03 試験で 1 例組み入れられた（患者番号：[REDACTED]）。当該患者の本品を投与された一次創傷では、本品の初回投与後 6 カ月における完全治癒（2 回の visit で連続して完全閉鎖）を達成し、本品の初回投与後 22 週、24 週及び 26 週のいずれの時点でも完全閉鎖が認められた。一方、プラセボを投与された一次創傷では、初回投与後 24 週で完全閉鎖を認めたものの 22 週及び 26 週では開放しており、完全治癒は達成しなかった。当該患者において本品を投与された一次創傷の評価は B-VEC-EX-02 試験においても継続され（患者番号：[REDACTED]）、B-VEC-EX-02 試験における本品の初回投与後 9 カ月及び 12 カ月においても完全閉鎖が認められた。さらに、B-VEC-EX-02 試験に新規患者として組み入れられた DDEB 患者 1 例（患者番号：[REDACTED]）の 3 つの創傷で、ベースライン時及び初回投与後 3 カ月、ベースライン時及び 6 カ月、並びにベースライン時及び 18 カ月時点の本品投与部位の画像がそれぞれ撮影されており、有効性が期待できる結果が得られている。なお、これらの 2 例において、本品に起因すると考えられる安全性上の懸念は認められなかった。

以上より、DDEB 患者においても本品の有効性が示唆されており、安全性の懸念は認められていないことから、DDEB を含め遺伝子型に関わらず DEB 患者を本品の適用対象とすることとした。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

本品の作用機序を踏まえると、申請者の説明は理解可能である。しかしながら、DDEB 患者に対する本品の投与経験は非常に限られていることから、引き続き製造販売後に、DDEB 患者における本品の有効性及び安全性に関する情報を収集することが適切であると考ええる。

7.R.5.4 生後 6 カ月未満の小児患者に対する本品の投与について

申請者は、生後 6 カ月未満の小児患者に対する本品の投与について、以下のように説明している。

B-VEC-03 試験では生後 6 カ月未満の患者は除外されており、B-VEC-EX-02 試験では出生後から組入れ可能、B-VEC-EX-02-JP 試験では生後 2 カ月以上から組入れ可能とされたが、実施された臨床試験に生後 6 カ月未満の患者は組み入れられなかった。

海外の製造販売後（米国で上市された 2023 年 5 月 19 日から 2024 年 11 月 22 日まで）における、生後 6 カ月未満の患者への投与実績は、表 59 に示すとおりである。

表 59 本品が投与された生後 6 カ月未満の患者の概要（海外の製造販売後調査、2024 年 11 月 22 日までの集計）

患者番号	本品初回投与時の月齢	診断	本品の投与期間(週)	本品の投与回数
	0.33	DDEB	21	20
	2.89	RDEB	23	24
	5.06	RDEB	8	8
	0.51	RDEB	63	47
	0.61	RDEB	75	42

5 例について、米国における 6 カ月以上 3 歳未満の患者と同一の用量²³⁾での本品投与が報告されており、現時点で安全性上の懸念は認められていない。

以上より、6 カ月未満の小児患者を本品の投与対象に含め、出生後から本品による治療を可能とすることとした。なお、添付文書の「9.7. 小児等への適用」の項において、生後 6 カ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない旨を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

生後 6 カ月未満の小児患者に対する本品の投与について、臨床試験では検討されていないものの、海外の製造販売後に投与された報告があること、*COL7A1* 遺伝子変異による皮膚障害が進行する前の早期の段階での投与が適切と判断される可能性があることから、臨床試験で検討されていないことを添付文書等で注意喚起した上で、生後 6 カ月未満の小児患者を投与対象から除外せず、投与の選択肢を提供することは受入れ可能と考える。しかしながら、生後 6 カ月未満の小児患者に対する本品の投与経験は非常に限られていることから、引き続き製造販売後に、生後 6 カ月未満の小児患者における本品の有効性及び安全性に関する情報を収集することが適切であると考ええる。

7.R.6 用法及び用量又は使用方法について

本品の申請時の「用法及び用量又は使用方法」は、以下のように設定されていた。また、＜用法及び用量又は使用方法に関連する注意＞は設定されていなかった。

「用法及び用量又は使用方法」

週1回、本品を約1 cm×1 cmの格子状になるように創傷へ滴下する。

本品の最大週投与液量は、下表に従い年齢に基づき算出する。

年齢	最大週用量 (ブランク形成単位：PFU)	最大週投与液量 (mL) 注)
3 歳未満	2×10^9	1
3 歳以上	4×10^9	2

注：懸濁液と添加ゲルを混合した後の液量

²³⁾ 1 創傷あたりの本品の用量は B-VEC-EX-02 試験と同様であり、表 34 のとおりである。1 週あたりの最大用量は、B-VEC-03 試験における 6 カ月以上 3 歳未満の患者と同一であり、 1.6×10^9 PFU を上限とされていた。

実際の投与液量は、下表に従い創傷面積に基づき算出する。総創傷面積が60 cm²を超える場合は、最大週投与液量（1又は2 mL）に達するまで、下表に従い総投与液量を算出する。

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

治療中の創傷がある場合は、その創傷が閉鎖してから次の新しい創傷の治療を開始すること。

以前に治療した創傷が開いた場合は、その創傷の治療を優先すること（1回の治療で全ての創傷に本品を投与できない場合がある）。

投与し忘れた場合はできるだけ早く投与し、その後、週1回の投与で再開すること。

機構は、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 本品の臨床的位置づけについて」の項、並びに以下に示す検討結果を踏まえ、本品の「用法及び用量又は使用方法」及び「用法及び用量又は使用方法に関連する注意」を、以下のように設定することが適切と判断した。

「用法及び用量又は使用方法」（下線部追加又は修正、取り消し線部削除）

通常、週1回、本品の液滴を約1 cm×1 cmの格子状になるように皮膚創傷部に~~一~~滴下塗布する。創傷面積1 cm²あたりの投与量は 2×10^7 PFU（10 µL）を目安とする。

本品の最大週投与液量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	最大週1週あたりの最大用量 (ブランク形成単位：PFU)	最大週投与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)：懸濁液と添加ゲル製剤と HPMC ゲルを混合した後の液量

実際の投与液量は、下表に従い創傷面積に基づき算出する。総創傷面積が60 cm²を超える場合は、最大週投与液量（1又は2 mL）に達するまで、下表に従い総投与液量を算出する。

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

治療中の創傷がある場合は、その創傷が閉鎖してから次の新しい創傷の治療を開始すること。

以前に治療した創傷が開いた場合は、その創傷の治療を優先すること（1回の治療で全ての創傷に本品を投与できない場合がある）。

投与し忘れた場合はできるだけ早く投与し、その後、週1回の投与で再開すること。

＜用法及び用量又は使用方法に関連する注意＞（下線部追加）

- 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ない。
- 創傷が閉鎖したら当該創傷への投与を終了し、次の新しい創傷の治療を開始すること。
- 閉鎖創傷が再度開いた場合は、原則として当該創傷の治療を優先すること。
- 投与を忘れた場合は可能な限り速やかに投与を行い、以後、週1回の投与で再開すること。

7.R.6.1 本品の用法及び用量又は使用方法について

<1 創傷あたりの本品の用量について>

申請者は、1 創傷あたりの本品の用量について、以下のように説明している。

B-VEC-03 試験では、表 30 のとおり本品の用量が設定され、ベースライン時の創傷の創傷面積に基づき投与量が決定された。また、B-VEC-EX-02 試験では、表 34 のとおり本品の用量が設定され、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他、シリンジを用いて創傷全体に 1 cm×1 cm のパターンで等間隔に小さな液滴を塗布することとされた。以上の用量設定で本品が投与された結果、7.1.1.2 項、7.1.1.3 項及び 7.R.2.2 項に示すとおりの有効性の結果が得られた。

本品の用法及び用量又は使用法は、B-VEC-03 試験及び B-VEC-EX-02 試験の成績に基づいているが、対象となる患者集団においては創傷の数及び大きさは変化すること、海外の製造販売後における本品の投与状況から、臨床試験における創傷面積に応じた 3 つの固定用量の設定（非線形の用量設定）では混乱を引き起こす可能性があることが判明したため、本邦における市販製品の用量は、患者によって異なる創傷の数や大きさに関係なく適用できる、簡便な投与レジメンに修正した。具体的には、約 1 cm×1 cm の格子状の投与パターンを用いて、格子状になるように本品の液滴を皮膚創傷部に滴下塗布することとし、疎水性ドレッシング材で覆った際に本品を創傷全体に均一に行きわたらせることが可能となるようにした。各液滴の平均容量は約 10 µL と想定され、これが約 1 cm² の創傷に適用されると想定している。なお、B-VEC-03 試験及び B-VEC-EX-02 試験では表 30 及び表 34 のとおり非線形の用量設定であったのに対し、申請用量では約 1 cm² の創傷あたり均一の用量となるように概ね線形の用量設定となり、厳密には創傷面積あたりの設定が異なることになるが、KB103-001 試験において表 24 のとおり様々な用量で本品が投与され、表 27 のとおり投与された用量に関わらず創傷の閉鎖が期待できる結果が得られていることから、創傷面積あたりの用量に関して厳密な用量反応関係は認められず、当該設定の差異は本品の有効性及び安全性に影響を及ぼすものではないと考える。

また、承認申請後に得られたヒューマンファクター試験（PRO-HF-02 試験）（7.R.6.2 項参照）の結果、表 30 及び表 34 のような、創傷面積に応じた非線形の本品の用量及び投与液量の表の記載は、創傷面積に応じて概ね線形の用量となる上記の格子状の投与方法とは矛盾し、投与エラーや混乱を引き起こす可能性があることが判明したため、<用法及び用量又は使用方法>における当該表の記載を削除することとする。

機構は、臨床試験では 60 cm² を超えるサイズの創傷での有効性データはないことから、大きなサイズの創傷への本品の適用の可否及び本品の用量について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

B-VEC-03 試験では、11 例における 60 cm² を超える 12 の二次創傷への本品の投与経験があり、本品投与後の創傷面積及び創傷閉鎖の記録はないものの、最大で 229.78 cm² の創傷に本品が投与された実績

がある。また、B-VEC-EX-02 試験では、新規患者において、ベースライン時及び B-VEC-EX-02 試験終了時に本品投与部位の画像が撮影されていた患者番号 B-VEC-EX-02-01-05 及び B-VEC-EX-02-03-10 の創傷の状況から、 60 cm^2 を超えるサイズの創傷においても、 60 cm^2 以下の創傷と同一の用量で有効性が期待できる結果が得られている。したがって、 60 cm^2 を超えるサイズの創傷でも、 60 cm^2 以下の創傷と同一の用量で本品を投与することで有効性が期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1 創傷あたりの本品の用量について、厳密には創傷面積あたりの申請用量が臨床試験での設定と異なるものの、当該設定の差異が本品の有効性及び安全性に影響するとは考えにくいとの申請者の説明は理解可能であり、創傷の数や大きさに関係なく適用できる簡便な投与レジメンとすることが望ましいことを踏まえると、約 $1\text{ cm} \times 1\text{ cm}$ の格子状になるように皮膚創傷部に滴下塗布する設定とすることは受入れ可能と考える。また、臨床試験では 60 cm^2 を超えるサイズの創傷での有効性データはないものの、参考情報として示された創傷写真からは 60 cm^2 を超える創傷でも有効性が期待できるとの申請者の説明は理解可能であることから、大きなサイズの創傷においても同様の用量設定とすることは受入れ可能と考える。一方、創傷面積あたりの用量を均一にするためには、滴下塗布する液滴の容量及び1つの液滴中の本品の用量の目安について[用法及び用量又は使用方法]に規定する必要があると考える。したがって、 1 cm^2 の創傷面積あたりの本品の用量の目安を[用法及び用量又は使用方法]に規定することが適切と考える。

<1 週あたりの最大用量について>

申請者は、1 週あたりの本品の最大用量について、以下のように説明している。

B-VEC-03試験では、低年齢の患者では平均体表面積が小さいことを考慮し（J Dermatolog Treat 2006; 17: 224-8）、患者の年齢に基づき、1週あたりの最大用量を6カ月齢以上3歳未満では 1.6×10^9 PFU、3歳以上6歳未満では 2.4×10^9 PFU、6歳以上では 3.2×10^9 PFUと設定した。その結果、7.1.1.2項及び7.R.2.2項に示すとおり有効性の結果が得られ、安全性プロファイルに問題はなかった。

B-VEC-EX-02試験では、本品の用量を決定する定量法（プラーク形成法）の測定値のばらつきを考慮すると、3つの年齢カテゴリー間で細かく1週あたりの最大用量を規定する必要性は低いと考えたことから、1週あたりの最大用量を3歳未満では 2.0×10^9 PFU、3歳以上では 4.0×10^9 PFUと設定した。その結果、7.1.1.3項及び7.R.2.2項に示すとおり有効性の結果が得られ、安全性プロファイルに問題はなかった。

以上より、1週あたりの最大用量はB-VEC-EX-02試験を基に設定することとした。

なお、生後6カ月未満の患者への臨床試験での投与実績はないものの、海外の製造販売後において3歳未満と同じ 1.6×10^9 PFUを上限として投与された実績がある（7.R.5.4項参照）。定量法（プラーク形成法）の測定値のばらつきを考慮すると、上限の設定を生後6カ月未満と6カ月以上3歳未満の患者で異なる設定とする必要性は乏しいと考えることから、生後6カ月未満の患者についても1週あたりの最大用量は 2.0×10^9 PFUと設定する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1週あたりの本品の最大用量について、検証的試験であるB-VEC-03試験における設定とは異なるものの、B-VEC-03試験からの継続塗布患者も登録されたB-VEC-EX-02試験においてB-VEC-03試験と同様の

有効性の結果が維持され、安全性プロファイルに問題はなかったこと、並びに日本人患者を対象としたB-VEC-EX-02-JP試験でも同様の設定であったことを踏まえると、1週あたりの最大用量をB-VEC-EX-02試験を基に設定することは受入れ可能と考える。また、生後6カ月未満の小児患者での用量設定を6カ月以上3歳未満の患者と同様の設定とすることについても、海外の製造販売後における投与実績を踏まえると、受入れ可能と考える。

＜日本人患者における本品の用法及び用量又は使用方法について＞

申請者は、日本人患者における本品の用法及び用量又は使用方法について、以下のように説明している。

日本人患者を対象としたB-VEC-EX-02-JP試験では、B-VEC-EX-02試験と同様の1創傷あたりの用量及び1週あたりの最大用量で本品が投与された。有効性の結果はB-VEC-03試験と概ね同様であり、日本人に特有の安全性の懸念は認められなかった。以上より、日本人患者においても外国人患者と同一の用法及び用量又は使用方法を設定することが適切と考える。

機構は、上記の申請者の説明を了承した。

＜治療対象とする創傷の優先順位について＞

申請者は、治療対象とする創傷の優先順位について、以下のように説明している。

B-VEC-03 試験の結果、週 1 回の投与が本品の有効性の期待できる投与頻度であることが示されたことから、創傷部位への本品の投与は当該創傷が閉鎖するまで週 1 回の頻度で継続すべきであると考えられる。仮に毎週異なる創傷部位に本品を投与した場合、本品の有効性が期待できない可能性があることから、他の創傷部位を治療する前に、既に治療開始した創傷は閉鎖するまで治療を継続することが推奨される。

また、以前に治療し閉鎖した創傷が開いた場合、速やかに当該創傷の治療を行い閉じた状態を維持することが最も効果的であることから、治療の結果閉鎖していた創傷が開いた場合は当該創傷の治療を優先することが推奨される。

なお、創傷が新たに発生した場合等、治療中の創傷部位が完全に閉鎖する前に新たな創傷部位の治療を開始することが優先される場合は想定されるが、そのような場合には患者とその担当医が相談の上で、優先すべき創傷を選択することを妨げるものではない。

以上より、[用法及び用量又は使用方法]において、治療中の創傷がある場合は当該創傷が閉鎖してから次の新しい創傷の治療を開始する旨、並びに以前に治療した創傷が開いた場合は当該創傷の治療を優先する旨を規定する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

治療中の創傷がある場合は当該創傷が閉鎖してから次の新しい創傷の治療を開始する旨、並びに以前に治療した創傷が開いた場合は当該創傷の治療を優先する旨を規定することについての申請者の説明は理解可能であるが、その他に優先すべきと考えられる創傷が生じる可能性は想定されることから、その場合には医師により他に優先すべきと判断された創傷を選択することができるようにする規定を追加する必要があると考える。また、各創傷において本品の投与を終了する時期を明確にするため、創傷が閉

鎖するまでの投与とする旨を規定する必要があると考える。なお、以上の規定については＜用法及び用量又は使用方法に関連する注意＞に記載することが適切と考える。

7.R.6.2 在宅投与について

申請者は、本品の在宅投与について、以下のように説明している。

＜在宅投与の必要性について＞

本品投与のために毎週通院することは患者及び患者家族にとって大きな負担となり、特に患者においては外力が加わる等により皮膚に水疱やびらんを生じ症状が悪化するリスクが高い。本品の在宅投与を可能とすることで、毎週の通院による患者及び患者家族の負担が減り、患者における症状の悪化リスクが軽減すると考えられる。さらに、患者や患者家族の都合で通院ができない場合でも投与が可能となり、治療アドヒアランスの向上が期待できると考える。

＜本品の調製及び投与の実施者について＞

在宅投与では、本品の調製は医療機関又は調剤薬局において医師又は薬剤師が実施し、投与は訪問看護師等の医療従事者の他、非医療従事者である患者又は患者家族が必要な教育及びトレーニングを受講後に実施することとする。なお、患者/患者家族による在宅投与は、医師から患者又は患者家族に対して本品の適切な投与手技の教育及びトレーニングを行い、適切な投与手技を実施可能と担当医が判断した場合に限り、可能とする。

＜在宅投与時の有効性及び安全性について＞

米国において、在宅投与の実施可能性を評価するためのヒューマンファクター試験 (PRO-HF-02 試験) が実施された。PRO-HF-02 試験では、医療従事者及び非医療従事者が表 60 のとおり A、B、C の 3 グループに分けられ、提供された米国添付文書及び説明ビデオを参照した上で、模擬液を模擬創傷²⁴⁾ に対し適切な用量で塗布することができるかが検討された。

表 60 グループごとの対象者、例数、投与方法の情報提供に使用された資料 (PRO-HF-02 試験)

グループ	対象	例数	提供された資料
A	医療従事者	17	米国添付文書
B	医療従事者	18	米国添付文書及び説明ビデオ ^{*1}
C	非医療従事者	14	米国添付文書及び説明ビデオ ^{*1}

^{*1}: これらの資料に加え、質問がある場合には事前に問い合わせることが可能とされた。また、一部の被験者では事前に練習の機会が与えられ、さらに一部の被験者では投与の実演 (デモ) を見学する機会が与えられた。

各被験者に対し、20 cm² 未満、20 cm² 以上 40 cm² 未満及び 40 cm² 以上 60 cm² 未満の模擬創傷がそれぞれ 1 つずつ割り当てられ、約 1 cm×1 cm の格子状の投与パターンを用いて、格子状になるように模擬液の液滴を各模擬創傷に滴下塗布することとされた。模擬創傷毎に各被験者の滴下した液滴の数が記録され、20 cm² 未満の模擬創傷では 3～28 個、20 cm² 以上 40 cm² 未満の模擬創傷では 19～45 個、40 cm²

²⁴⁾ 20 cm² 未満、20 cm² 以上 40 cm² 未満及び 40 cm² 以上 60 cm² 未満の 3 種類の創傷の見本が記載されたシート。

以上 60 cm² 未満の模擬創傷では 38～76 個の液滴が滴下されていた場合に合格と判定された。

グループごとの投与液滴数に基づく合格率の結果は表 61 のとおりであり、医療従事者及び非医療従事者ともに、事前に投与の実演（デモ）を見学し、練習を行っている場合に合格率が高い結果であった。また、非医療従事者がトレーニングを行うことで、医療従事者と同程度に正確に投与できることが示されたと考える。

表 61 グループごとの投与液滴数に基づく合格率*1（PRO-HF-02 試験）

グループ	デモ	練習	20 cm ² 未満 (3～28 個で合格)	20 cm ² 以上 40 cm ² 未満 (19～45 個で合格)	40 cm ² 以上 60 cm ² 未満 (38～76 個で合格)
A	なし	なし	11/12 例 (91.7%)	5/15 例 (33.3%)	3/15 例 (33.3%)
B	なし	なし	7/7 例 (100%)	5/7 例 (71.4%)	5/7 例 (71.4%)
	なし	あり	6/6 例 (100%)	5/6 例 (83.3%)	3/6 例 (50.0%)
	あり	あり	5/5 例 (100%)	4/5 例 (80.0%)	4/5 例 (80.0%)
C	なし	なし	6/6 例 (100%)	4/6 例 (66.7%)	4/6 例 (66.7%)
	なし	あり	2/3 例 (66.7%)	1/3 例 (33.3%)	1/3 例 (33.3%)
	あり	あり	5/5 例 (100%)	4/5 例 (80.0%)	4/5 例 (80.0%)

*1：液滴が合体していた場合や、液滴の記録前に被覆材が貼付された場合は、液滴数の計数ができず、分母から削除された。

また、米国における製造販売後調査（承認後 2023 年 5 月 19 日から 2025 年 2 月 24 日まで）では、本品投与例数 458 例のうち、15 例は医療機関で本品が塗布され、443 例は在宅で本品が塗布された。医療機関で本品が塗布された患者 15 例は全例、医療従事者による塗布であった。在宅で本品が塗布された 443 例のうち、医療従事者による塗布は 225 例、患者又は介護者等の医療従事者以外による塗布は 218 例であった。海外安全性定期報告（2023 年 5 月 19 日から 2024 年 11 月 18 日まで）において、在宅投与に関する有害事象は報告されず、在宅投与に関する安全性の懸念は認められていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本邦における本品の在宅投与の実績はないものの、以下の点を踏まえると、本品を在宅で塗布することは許容可能と考える。

- 本品投与のための毎週の通院は患者及び患者家族にとって大きな負担となり、創傷状態及び治療アドヒアランスの悪化が懸念されること。
- ヒューマンファクター試験（PRO-HF-02 試験）の結果、医療従事者及び非医療従事者がトレーニングを受けることにより、在宅で本品を適切に塗布できることが示されたこと。
- 米国の製造販売後において、医療従事者及び非医療従事者による在宅投与が実施されており、安全性及び有効性について現時点で特段の問題は示唆されていないこと。
- 本邦においても、適切なトレーニング資材が用意されること。

しかしながら、在宅投与の開始にあたっては、医師がその妥当性を慎重に検討し、在宅投与を行う医療従事者又は患者/患者家族に対して本品の適切な投与手技の教育及びトレーニングを十分に実施した上で、在宅投与を行う者が確実に投与できると確認された場合に実施することが適切と考える。また、在宅投与の開始後に、創傷の改善が認められない場合や、本品の副作用が疑われる事象の発現等により在宅投与の継続が困難な状況となった場合には、直ちに在宅投与を中止し、医師の管理下で慎重に観察する等の適切な処置を行うよう注意喚起することが適切と考える。さらに、本邦における本品の在宅投

与の実績はないことから、製造販売後調査等において、在宅投与時の安全性及び有効性に関する情報を収集する必要があると考える。

7.R.6.3 皮膚以外の部位への投与について

申請者は、皮膚以外の部位への本品の投与について、以下のように説明している。

DEB では皮膚や粘膜の広範な水泡形成と瘢痕化が認められ、眼においては角膜びらん等による視力障害が問題になる。本品の作用機序、並びに皮膚及び角膜の構造的類似性を踏まえ、DEB 患者の眼症状の治療可能性を検討するため、両眼性瞼球癒着及び角膜結膜上皮侵入に続発する失明を有する 13 歳の男性に対し、人道的使用の位置づけで角膜手術後に本品が投与された。その結果、視力の改善が認められ、また、ヘルペス間質性角膜炎等の眼合併症の徴候や症状は認められなかった。以上の結果を踏まえて、DEB の眼疾患の治療を目的とした本品の局所眼投与を検討する臨床試験が進行中であるが、眼以外の粘膜への適用は現時点では検討されていない。現時点ではリスクベネフィットバランスの評価が不十分であることから、本品を皮膚以外の部位に適用することは推奨しない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

DEB では皮膚だけでなく眼等の粘膜の障害が問題となっており、本品の作用機序等からは眼を含む粘膜の病変に対する有効性が期待できる可能性はあるものの、現時点ではリスクベネフィットバランスの評価が不十分であることから、本品を皮膚以外の部位に適用することは推奨しないとの申請者の説明は理解可能である。したがって、本品は皮膚の創傷に対し使用する旨を「用法及び用量又は使用方法」に規定することが適切と考える。

8. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略

申請者は、本品の製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

本品の製造販売後には、使用実態下における本品の安全性及び有効性を検討することを目的に、本品が投与されたすべての患者を対象とする製造販売後調査を計画している。

安全性の検討事項については、臨床試験及び海外の製造販売後において認められた有害事象の発現状況等を踏まえ、本品の製造販売後に発現が予想されるリスクとして「調製及び投与時における医療従事者及び患者関係者への偶発的曝露」及び「体液又は治療後の患部との直接接触による患者から濃厚接触者又は医療従事者への偶発的曝露」を設定する。本品の不足している情報として「長期安全性」を設定する。有効性の検討事項については、創傷の治癒に関連して「治療対象創傷の 50%以上の縮小」を、治療満足度評価に関連して「TSQM-9 スコアの変化量」を「長期有効性」として設定する。

調査予定症例数については、製造販売後の本品の予想使用患者数を考慮し、200 例と設定した。

観察期間については、本調査の各検討事項を評価するため、本品の初回投与後 5 年間で予定している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対する本品の投与経験は非常に限られていることから、本品の安全性及び有効性を迅速かつ偏りなく収集することを目的として、本品の製造販売後には本品が投与された全症例を対象とした製造販売後調査を実施し情報収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

安全性の検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、「投与部位に関連する有害事象」、「免疫原性の有害事象」及び「扁平上皮癌」についても検討することが適切であると考ええる。

有効性の検討事項については、「7.R.2 有効性について」の項における検討を踏まえ、「治療対象創傷の完全閉鎖」についても「長期有効性」として検討することが適切であると考ええる。また、調査予定症例数及び観察期間については受入れ可能と考える。

製造販売後調査の詳細については、専門協議での議論等も踏まえた上で最終的に判断したい。

9. カルタヘナ法第四条に基づく遺伝子組換え生物等の第一種使用等に関する規程への対応について

本品の使用は、カルタヘナ法第四条に基づく遺伝子組換え生物等の第一種使用等に該当し、同法同条に基づき、遺伝子組換え生物等の第一種使用等に関する規程について承認を取得している。

10. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

10.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

10.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者（治験国内管理人）において以下の事項が認められたため、治験依頼者（治験国内管理人）に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者（治験国内管理人）

- ・ 治験実施計画書の作成に関する手順書を作成していなかった

11. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品の「栄養障害型表皮水疱症」に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。したがって、DEB の治療における新たな治療の選択肢として、本品を臨床現場に提供する意義はあると考える。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本品目を製造販売承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 6 月 27 日

申請品目

[販 売 名] バイジュベックゲル
[一般的名称] ベレマゲン ゲペルパペク
[申 請 者] Krystal Biotech, Inc.
選任外国製造再生医療等製品製造販売業者 Freyr Life Sciences 株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 10 月 29 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、外国人 DEB 患者を対象とした B-VEC-03 試験において、主要評価項目である治験製品の初回投与後 6 カ月における完全治癒した一次創傷の割合について、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こと、B-VEC-03 試験を終了した DEB 患者を対象とした B-VEC-EX-02 試験において、本品投与後 12 カ月まで創傷治癒の持続性が認められたこと、日本人 DEB 患者を対象とした B-VEC-EX-02-JP 試験において、主要評価項目である本品の初回投与後 6 カ月における一次創傷の完全閉鎖率について有効性が期待できる結果が得られたこと等から、DEB に対する本品の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

なお、専門委員から、B-VEC-03 試験の主要評価項目の結果(表 32)について、以下の理由から、同一患者内の本品投与創傷及びプラセボ投与創傷における完全治癒及び非完全治癒の対応関係についても提示すべきとの意見が出された。

- B-VEC-03 試験は患者内ランダム化比較試験として実施されたが、表 32 の記載では通常のランダム化比較試験と誤解を生じさせる可能性があると考えること。
- 本品とプラセボを比較する方法として McNemar 検定が用いられたが、表 32 の情報のみから McNemar 検定の p 値を再現することができないこと。

専門委員からの指摘を踏まえた、B-VEC-03 試験の主要評価項目の結果（治験製品の初回投与後 6 カ月における完全治癒した一次創傷の割合）は、表 62 のとおりである。

表 62 治験製品の初回投与後 6 カ月における完全治癒した一次創傷の割合（B-VEC-03 試験、ITT 集団）

		本品投与創傷		合計
		完全治癒	非完全治癒	
プラセボ 投与創傷	完全治癒	4.4 例 (14.2%)	2.3 例 (7.4%)	6.7 例 (21.6%)
	非完全治癒	16.5 例 (53.2%)	7.8 例 (25.2%)	24.3 例 (78.4%)
合計		20.9 例 (67.4%)	10.1 例 (32.6%)	31 例 (100%)

欠測例については多重補完法を用いたため、表中の症例数は小数点以下の値を取り得る。

1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、臨床試験を通して本品との因果関係が否定されなかった問題となる有害事象は認められておらず、本品は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 効能、効果又は性能について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 効能、効果又は性能について」の項における検討の結果、「効能、効果又は性能」及び「効能、効果又は性能に関連する使用上の注意」の項は、審査報告（1）の当該項に記載のとおり設定することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.4 用法及び用量又は使用方法について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 用法及び用量又は使用方法について」の項における検討の結果、本品の「用法及び用量又は使用方法」及び「用法及び用量又は使用方法に関連する注意」の項は、審査報告（1）の当該項の記載のように設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

なお、専門委員から、本品使用時には塗布前後の処置を含めると数時間要する患者もいると考えられることから、本品の在宅投与を可能とすることは重要であるとの意見が出された。

1.5 製造販売後調査計画（案）について

製造販売後調査計画について、申請時には、使用実態下における本品の安全性等を検討することを目的として、本品が投与された全例を対象とする、調査予定症例数 200 例、観察期間を 5 年間とする製造販売後調査計画案が提示されていた。

機構は、審査報告（1）の「8. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略」の項における検討の結果、製造販売後調査計画における安全性の検討事項として「投与部位に関連する有害事象」、「免疫原性の有害事象」及び「扁平上皮癌」を、有効性の検討事項として「治療対象創傷の完全閉鎖」を追

加する必要があると判断した。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本品の臨床試験において DDEB 患者に対する本品の投与経験は非常に限られていることから、製造販売後調査の対象患者の遺伝子型（RDEB 又は DDEB）の情報を収集し、DDEB 患者に対する本品の安全性及び有効性について検討できるようにしておく必要があると考える。

機構は、専門協議での議論の結果を踏まえ、製造販売後調査計画を修正するよう申請者に求め、申請者は適切に対応し、表 63 に示す製造販売後調査計画の骨子（案）が提出されたため、これを了承した。

表 63 製造販売後調査計画の骨子（案）

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

1.6 その他

1.6.1 指定再生医療等製品への指定について

機構は、「生物由来製品及び特定生物由来製品並びに指定再生医療等製品の指定に関する考え方について」（平成 26 年 11 月 5 日付け薬食審査発 1105 第 1 号及び薬食審査発 1105 第 2 号）に基づき、本品の製造に用いられるヒト・動物由来成分に起因する外来性感感染性物質のリスクは極めて小さいこと、開放系で使用される場合の感染伝播のリスクは極めて小さいことから、指定再生医療等製品としての指定は不要と判断した。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
6	表 1	表 1 MCB、WCB 及び LIVCA に対して実施された外来性感感染性物質に関する試験 (記載省略) ヒトウイルス試験 (、 、) *1 サルウイルス試験 (、 、 、 、 、 、 、) *1 (記載省略)	表 1 MCB、WCB 及び LIVCA に対して実施された外来性感感染性物質に関する試験 (記載省略) ヒトウイルス試験 (*1、 *1、 *1、 *1、 *2) サルウイルス試験 (*1、 *1、 *1、 *1、 *1、 *1、 *1、 *2) (記載省略)
62	7～19	<在宅投与の必要性について> 本品投与のために毎週通院することは患者及び<u>介護者</u>にとって大きな負担となり、特に患者においては外力が加わる等により皮膚に水疱やびらんを生じ症状が悪化するリスクが高い。本品の在宅投与を可能とすることで、毎週の通院による患者及び<u>介護者</u>の負担が減り、患者における症状の悪化リスクが軽減すると考えられる。さらに、患者や<u>介護者</u>の都合で通院ができない場合でも投与が可能となり、治療アドヒアランスの向上が期待できると考える。 <本品の調製及び投与の実施者について> 在宅投与では、本品の調製は医療機関又は調剤薬局において医師又は薬剤師が実施し、投与は訪問看護師等の医療従事者の他、非医療従事者である患者又は<u>家族等の介護者</u>が必要な教育及びトレーニングを受講後に実施することとする。なお、患者/<u>介護者</u>による在宅投与は、医師から患者又は<u>介護者</u>に対して本品の適切な投与手技の教育及びトレーニングを行い、適切な投与手技を実施可能と担当医が判断した場合に限り、可能とする。	<在宅投与の必要性について> 本品投与のために毎週通院することは患者及び<u>患者家族</u>にとって大きな負担となり、特に患者においては外力が加わる等により皮膚に水疱やびらんを生じ症状が悪化するリスクが高い。本品の在宅投与を可能とすることで、毎週の通院による患者及び<u>患者家族</u>の負担が減り、患者における症状の悪化リスクが軽減すると考えられる。さらに、患者や<u>患者家族</u>の都合で通院ができない場合でも投与が可能となり、治療アドヒアランスの向上が期待できると考える。 <本品の調製及び投与の実施者について> 在宅投与では、本品の調製は医療機関又は調剤薬局において医師又は薬剤師が実施し、投与は訪問看護師等の医療従事者の他、非医療従事者である患者又は<u>患者家族</u>が必要な教育及びトレーニングを受講後に実施することとする。なお、患者/<u>患者家族</u>による在宅投与は、医師から患者又は<u>患者家族</u>に対して本品の適切な投与手技の教育及びトレーニングを行い、適切な投与手技を実施可能と担当医が判断した場合に限り、可能とする。
63	19～20	本品投与のための毎週の通院は患者及び <u>介護者</u> にとって大きな負担となり、創傷状態及び治療アドヒアランスの悪化が懸念されること。	本品投与のための毎週の通院は患者及び <u>患者家族</u> にとって大きな負担となり、創傷状態及び治療アドヒアランスの悪化が懸念されること。
63	26～28	しかしながら、在宅投与の開始にあたっては、医師がその妥当性を慎重に検討し、在宅投与を行う医療従事者又は患者/ <u>介護者</u> に対して本品の適切な投与手技の教育及びトレーニングを十分に実施した上で、	しかしながら、在宅投与の開始にあたっては、医師がその妥当性を慎重に検討し、在宅投与を行う医療従事者又は患者/ <u>患者家族</u> に対して本品の適切な投与手技の教育及びトレーニングを十分に実施した上で、

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法で、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施されるのであれば、本品を承認して差し支えないと判断する。本品は、希少疾病用再生医療等製品であることから再審査期間は 10 年が適当であり、指定再生医療等製品への指定は不要と判断する。

[効能、効果又は性能]

栄養障害型表皮水疱症

〔用法及び用量又は使用方法〕

通常、週1回、本品の液滴を約1 cm×1 cm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1 cm²あたりの投与量は 2×10^7 PFU (10 µL) 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

〔承認条件〕

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。
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。
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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AF	anchoring fibril	アンカリングフィブリル
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
A/G 比	albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
BGH	bovine growth hormone	ウシ成長ホルモン
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
COL1	collagen type I	I 型コラーゲン
COL7	collagen type VII	VII型コラーゲン
COVID-19	coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
DDEB	dominant dystrophic epidermolysis bullosa	優性栄養障害型表皮水疱症
DEB	dystrophic epidermolysis bullosa	栄養障害型表皮水疱症
DPBS	dulbecco's phosphate buffered saline	—
EB	epidermolysis bullosa	表皮水疱症
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
ELISpot	enzyme-linked immunosorbent spot	酵素結合免疫スポット
FBS	fetal bovine serum	ウシ胎児血清
gDNA	genomic DNA	ゲノム DNA
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose	ヒプロメロース
HSV	herpes simplex virus	単純ヘルペスウイルス
IEM	immune electron microscopy	免疫電子顕微鏡法
IF	immunofluorescence	免疫蛍光法
IFM	immunofluorescence mapping	免疫蛍光染色マッピング

ITT	intention-to-treat	—
LIVCA	limit of in vitro cell age	<i>in vitro</i> 細胞齢上限
LOD	limit of detection	検出限界
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MCHC	mean corpuscular hemoglonin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MOI	multiplicity of infection	感染多重度
MVB	master virus bank	マスターウイルスバンク
ORF	open reading frame	オープンリーディングフレーム
PBS	phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩液
PFU	plaque forming units	—
PPS	per protocol set	—
PRNT	plaque reduction neutralization test	プラーク減少中和試験
qPCR	quantitative polymerase chain reaction	定量的 PCR
RDEB	recessive dystrophic epidermolysis bullosa	劣性栄養障害型表皮水疱症
RDW	red blood cell distribution width	赤血球分布幅
SOC	system organ class	器官別大分類
TEM	transmission electron microscopy	透過型電子顕微鏡
TSQM-9	treatment satisfaction questionnaire for medication	—
Vero 細胞	—	アフリカミドリザル腎臓上皮細胞
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
WVB	working virus bank	ワーキングウイルスバンク
カルタヘナ法	—	遺伝子組換え生物等の使用等の規制

(修正反映版)

		による生物の多様性の確保に関する法律
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
承認申請	—	製造販売承認申請
本品	—	バイジュベックゲル