

バイジュベックゲルに関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
Krystal Biotech, Inc.に帰属します。当該製品の適正使
用以外の営利目的に使用することはできません。

Krystal Biotech, Inc.

1. 起原又は発見の経緯

【2.5 臨床に関する概括評価】参照

2. 開発の経緯

図 1 に開発の経緯図を示す。

試験項目	
品質	規格及び試験方法
	安定性
薬理	効力を裏付ける試験
	副次的薬理試験
毒性	単回投与毒性試験
	反復毒性試験
臨床	海外第I/II相試験 (KB103-001試験)
	海外第III相試験 (B-VEC-03試験)
	海外OLE試験 (B-VEC-EX-02試験)
	海外HF-01試験 (PRO-HF-01試験)
	海外HF-02試験 (PRO-HF-02試験)
	国内OLE試験 (B-VEC-EX-02-JP試験)

OLE: Open-label extension

HF: Human Factor

図 1 開発の経緯図

目次

1. 外国における使用状況等	2
2. 外国の添付文書等の概要	2
2.1 米国の添付文書	2
2.2 EU 共通の添付文書	16

1. 外国における使用状況等

本品は、米国（2023年5月19日承認）及び欧州（中央審査方式、2025年4月23日承認）で承認されている。

2. 外国の添付文書等の概要

2025年5月時点で、企業中核データシート（Company Core Data Sheet, CCDS）は作成していない。米国の添付文書（2023年5月初版）及びEU共通の添付文書（2025年5月初版）の概要（和訳）を以下に示す。

2.1 米国の添付文書

1項～8.5項の和訳を以下に示す。

販売名

VYJUVEK (beremagene geperpavec-svdt) biological suspension mixed with excipient gel for topical application

1 効能・効果

VYJUVEK は、VII型コラーゲン $\alpha 1$ 鎖 (*COL7A1*) 遺伝子に変異が認められた生後6か月以上の栄養障害型表皮水疱症（DEB）患者の創傷治療を適応とする。

2 用法・用量

創傷への局所投与のみ

2.1 用量

- VYJUVEK ゲルの推奨用量は年齢に基づいている（表 2.1-1）。VYJUVEK ゲルは、週 1 回創傷に局所投与する。

表 2.1-1 年齢別の最大週投与量

年齢	最大週用量 (プラーク形成単位 : PFU)	最大週投与液量 (mL) ^a
6 か月以上 3 歳未満	1.6×10^9	0.8
3 歳以上	3.2×10^9	1.6

a: VYJUVEK 生物学的懸濁液と添加ゲルを混合した後の最大週投与液量

- 1 回の治療で全ての創傷に VYJUVEK ゲルを投与できない場合がある。
- 治療中の創傷が閉鎖してから、次の新しい創傷の治療を開始すること。以前に治療した創傷が開いた場合は、その創傷の治療を優先すること [Administration (2.3 項) 参照]。

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

2.2 調製

重要な調製指示

- 調製後 8 時間以内にすぐに使用できるように、薬局で VYJUVEK 生物学的懸濁液と添加ゲルを混合し、VYJUVEK ゲルを調製すること [Storage and Handling (16.2 項) 参照]。
- 医療従事者のいる場所（診療所等）又は自宅で、医療従事者が VYJUVEK ゲルを投与すること。
- 妊娠している者は、VYJUVEK ゲルの調製や投与を行わず、治療した創傷やドレッシング材に直接触れないこと [Accidental Exposure to VYJUVEK (5.1 項) 参照]。

VYJUVEK ゲルの調製に必要な品目を以下に示す。

- VYJUVEK 生物学的懸濁液バイアル 1 本、添加ゲルバイアル 1 本が入ったカートン 1 箱（図 2.1-1）
- 18 G の注射針 2 本
- 1 mL の投与シリンジ 2～4 本
- 3 mL の調製シリンジ 1 本
- シリンジキャップ 2～4 個
- 保護手袋
- 70%イソプロピルアルコールパッド
- バイオハザード廃棄容器
- 投与シリンジ用のラベル
- 洗浄用の殺ウイルス剤

VYJUVEK ゲルの調製は以下のステップに従うこと。

調製シリンジの準備

1. 手指を洗浄し、保護手袋を装着する。
2. カートンから VYJUVEK 生物学的懸濁液と添加ゲルのバイアルを取り出し、室温で少なくとも 20 分以上かけて解凍する（図 2.1-1）。

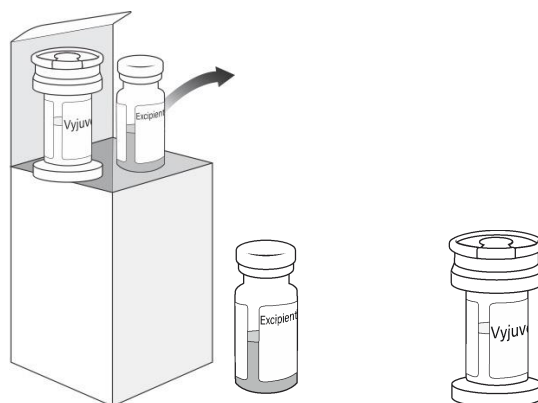


図 2.1-1 VYJUVEK 生物学的懸濁液バイアルと添加ゲルバイアルが入ったカートン

注意：各バイアル内が液体となり、完全に解凍していることを目視で確認すること。添加ゲルは粘度が高いため、解凍に時間を要する（図 2.1-2）。

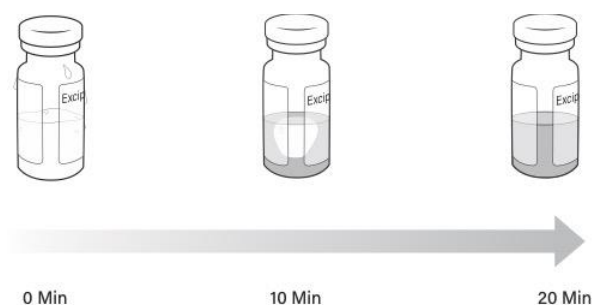


図 2.1-2 添加ゲル解凍の時間経過（0～20 分）

注意：VYJUVEK 生物学的懸濁液又は添加ゲルを解凍した場合は再凍結しないこと。

3. VYJUVEK 生物学的懸濁液バイアルを 4～5 回転倒混和する。添加ゲルのバイアルは転倒混和しないこと。
4. 各バイアルのキャップを外し、各バイアル栓を 70%イソプロピルアルコールパッドで消毒し、乾燥させる。
5. 3 mL 調製シリンジに 18 G 注射針を無菌的に装着する。
6. 針キャップを外し、VYJUVEK 生物学的懸濁液のバイアル栓に注射針を挿入する。
7. VYJUVEK 生物学的懸濁液バイアルを 45～90 度に傾け、3 mL 調製シリンジで 1 mL 吸引する（図 2.1-3）。
8. VYJUVEK 生物学的懸濁液バイアルから 1 mL の VYJUVEK 生物学的懸濁液が入った調製用シリンジ（注射針は装着したまま）を引き抜く。セーフティーロックをしないこと。

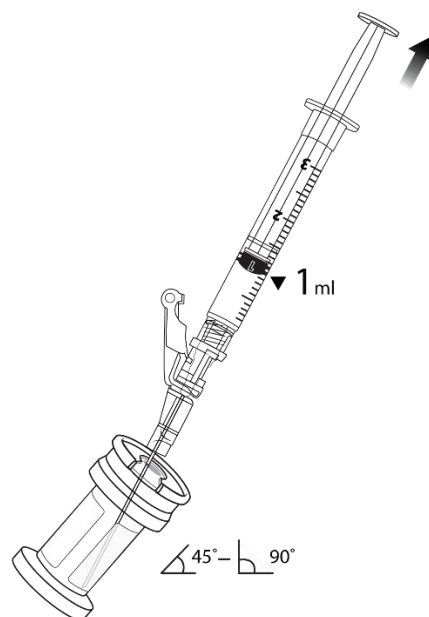


図 2.1-3 調製シリンジによる生物学的懸濁液 1 mL の吸引

9. VYJUVEK 生物学的懸濁液バイアルをバイオハザード廃棄容器に廃棄する。
10. 清潔な添加ゲルのバイアル栓に、VYJUVEK 生物学的懸濁液の入った調製シリンジの注射針を挿入し、VYJUVEK 生物学的懸濁液を添加ゲルのバイアルに入れる（図 2.1-4）。



図 2.1-4 VYJUVEK 生物学的懸濁液を添加ゲルバイアルに移している状態

11. 添加ゲルバイアルから注射針を抜かずに、針の先端を液面から上げ（図 2.1-5）、ブランジャーを 1 mL 線まで引き戻す（図 2.1-6）。

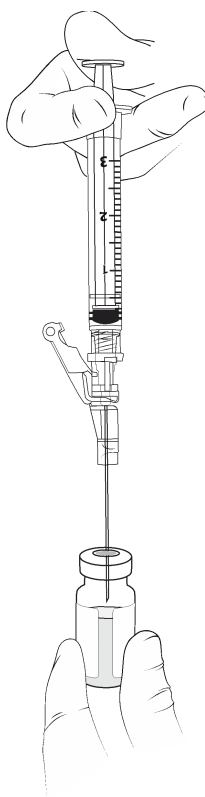


図 2.1-5 何も吸引せずに注射針の先端を液面から上げた状態

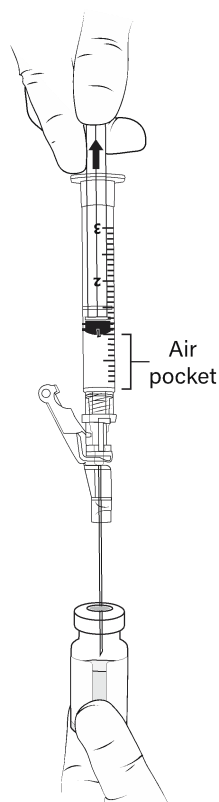


図 2.1-6 ブランジャーを引き戻し 1 mL 線まで空気を抜いた状態

12. 1 mL の空気が入った調製シリンジを引き抜き、セーフティーロックをする。
13. 調製シリンジ及び注射針をバイオハザード廃棄容器に廃棄する。
14. 70%イソプロピルアルコールパッドを添加ゲルのバイアル栓の上に被せ、しっかりと固定する。
15. 10 秒間激しく振盪する（図 2.1-7）。



図 2.1-7 添加ゲルバイアルの手動による混合

注意：VYJUVEK 生物学的懸濁液と添加ゲルの混合物を VYJUVEK ゲルと呼称する。

投与シリンジの準備

16. 1 本目の 1 mL 投与シリンジに 18 G 注射針を無菌的に装着し、注射針のキャップを外す。
17. VYJUVEK ゲルの入った添加ゲルバイアルに、投与シリンジの注射針を挿入する（図 2.1-8）。

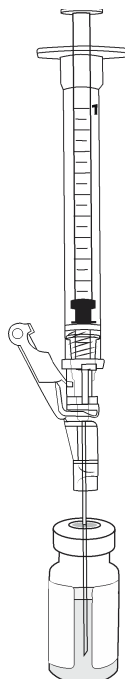


図 2.1-8 吸引前に VYJUVEK ゲル内に注射針を入れた状態

18. バイアルを 45～90 度に傾け、VYJUVEK ゲル 0.4 mL を吸引する（図 2.1-9）。

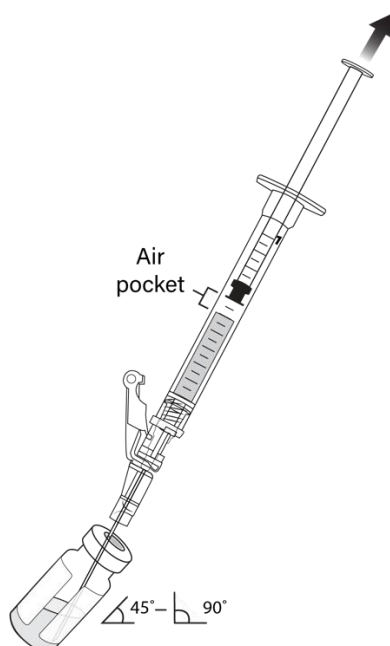


図 2.1-9 VYJUVEK ゲル 0.4 mL 吸引時にエアポケットが見える状態

注意：VYJUVEK ゲル吸引時にブランジャーの近くにエアポケットができることがある。

19. 注射針をバイアルから抜かずに、注射針の先端を VYJUVEK ゲルの液面から上げ、VYJUVEK ゲル 0.4 mL が入った投与シリンジを取り外す（図 2.1-10）。

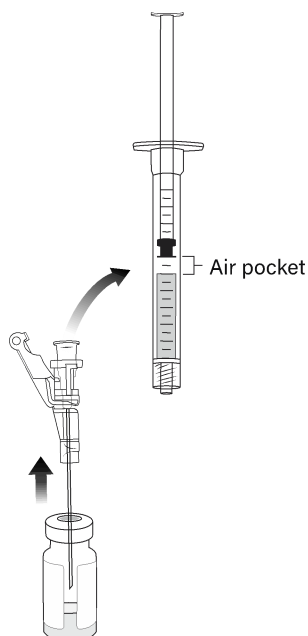


図 2.1-10 エアポケットが見える状態で VYJUVEK ゲル入りの投与シリンジを取り外した状態

注意：注射針は添加ゲルのバイアル栓に刺したままにすること。

20. エアポケットを除去するためにシリンジをはじかないこと。全てのエアポケットが除去されるまで、ブランジャーを上下させる（図 2.1-11）。

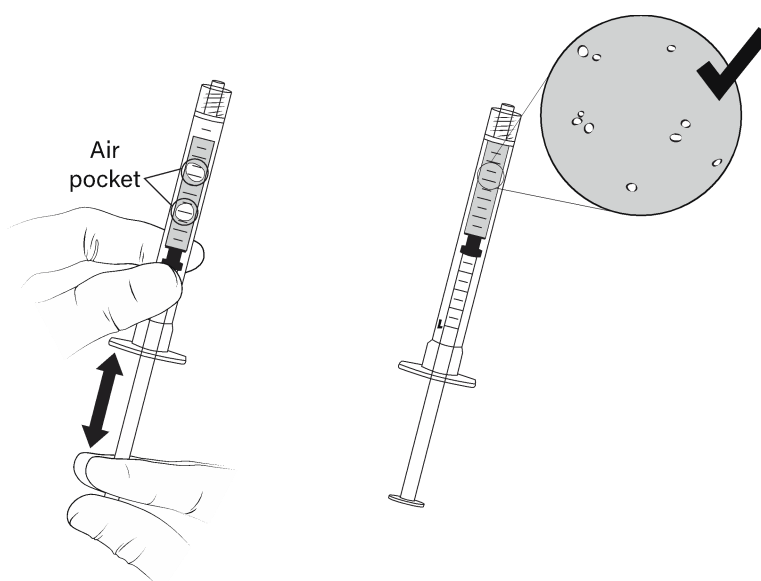


図 2.1-11 エアポケットを除去するためのプランジャー操作

21. 投与シリンジにキャップを装着し、一時的に置いておく（図 2.1-12）。

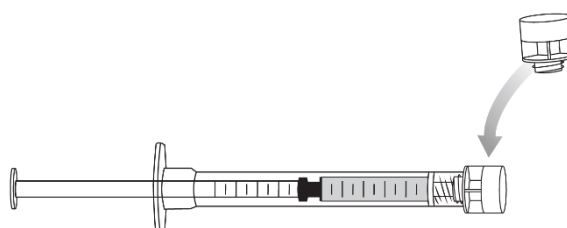


図 2.1-12 キャップを装着したシリンジ

22. 2 本目の 1 mL 投与シリンジを添加ゲルのバイアル栓に刺さっている注射針に装着する（注射針の先端が VYJUVEK ゲルの液面より上にある状態で装着）（図 2.1-13）。

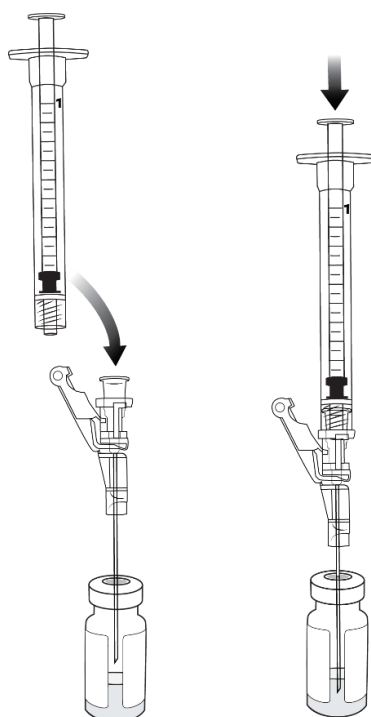


図 2.1-13 添加ゲルのバイアル栓に刺さっている注射針と投与シリンジの装着

23. 注射針の先端を VYJUVEK ゲル内に入れ、バイアルを 45～90 度に傾け、投与シリンジで VYJUVEK ゲル 0.4 mL を吸引する [ステップ 17 及び 18 (図 2.1-8 及び図 2.1-9) 参照]。
24. 投与シリンジの取り外し、エアポケットの除去、キャップ装着することによって、上記ステップ 19、20 及び 21 を完了する (図 2.1-10、図 2.1-11、図 2.1-12)。
25. 追加の投与シリンジが 2 本必要な場合は (各シリンジには VYJUVEK ゲル 0.4 mL が含まれる)、ステップ 22、23 及び 24 を繰り返す。

注意：各投与シリンジには、シリンジ#1、#2、#3 又は #4 のラベルが貼付されている。

26. 添加ゲルバイアル (バイアル栓、注射針を含む) をバイオハザード廃棄容器に廃棄する。
27. VYJUVEK 生物学的懸濁液又はゲルが付着した可能性のある全てのものの表面を清掃する。
VYJUVEK ゲルがこぼれた場合は、70%イソプロピルアルコール、6%過酸化水素又は 0.4%未満の第四級アンモニウム塩等の殺ウイルス剤で処理し、吸収シート等で拭き取ること。
28. VYJUVEK 生物学的懸濁液又はゲルが付着した可能性のある全てのもの (バイアル、シリンジ、注射針、吸収シート等) をバイオハザードバッグ又は廃棄容器に廃棄する。
29. VYJUVEK ゲルが入ったキャップ付き投与シリンジを密封可能なプラスチックバッグに入れる。
30. 調製場所から投与場所へ輸送するため、投与シリンジが入った密封可能なプラスチックバッグを 2～8°C (35.6～46.4°F) で保存可能な断熱二次容器に入れる。

2.3 投与

VYJUVEK ゲルの投与に必要な品目を以下に示す。

- 投与シリンジ
- 非接着性の疎水性ドレッシング材
- ハサミ
- 標準的なドレッシング材
- 保護手袋
- バイオハザード廃棄容器
- 洗浄用の殺ウイルス剤

投与シリンジ内の VYJUVEK ゲルは、調製後すぐに使用すること。すぐに使用できない場合は、*[Storage and Handling (16.2 項)]* を参照すること。

VYJUVEK ゲルの投与

VYJUVEK ゲルの投与は、以下のステップに従うこと。

1. VYJUVEK ゲルを約 1 cm×1 cm 間隔の格子状になるように創傷へ滴下する。投与シリンジが皮膚に触れないようにすること（図 2.1-14）。

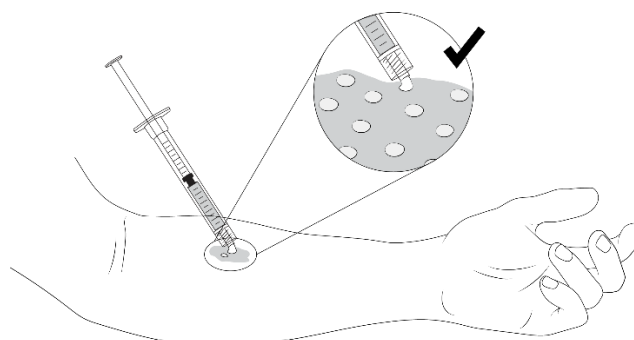


図 2.1-14 VYJUVEK ゲルの創傷への投与

創傷面積に応じた投与目安量を表 2.1-2 に示す。

表 2.1-2 創傷面積に応じた投与量

創傷面積 (cm ²) ^a	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

a: 創傷面積が 60 cm² を超える場合は、表 2.1-1 の最大週投与液量に達するまで、表 2.1-2 に基づいて総投与液量を計算すること。

2. 清潔なハサミで非接着性の疎水性ドレッシング材を創傷よりやや大きめにカットし、VYJUVEK ゲルの液滴の上に被せる（図 2.1-15）。

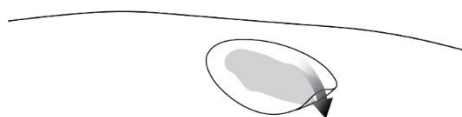


図 2.1-15 処置された創傷に非接着性の疎水性ドレッシング材を被せた状態

3. ハサミで患者が使用している標準的なドレッシング材を疎水性ドレッシング材よりやや大きめにカットし、疎水性ドレッシング材の上に被せる（図 2.1-16）。



図 2.1-16 疎水性ドレッシング材に標準的なドレッシング材を被せた状態

4. VYJUVEK ゲルが付着した可能性のあるものの全ての表面を清掃する。VYJUVEK ゲルがこぼれた場合は、70%イソプロピルアルコール、6%過酸化水素又は 0.4%未満の第四級アンモニウム塩等の殺ウイルス剤で処理し、吸収シート等で拭き取ること。
5. VYJUVEK 生物学的懸濁液又はゲルが付着した可能性のある全てのもの（シリンジ、吸収シート等）をバイオハザードバッグ又は廃棄容器に廃棄する。
6. 未使用の調製後の VYJUVEK ゲルが入った投与シリンジは、バイオハザードバッグ又は廃棄容器に廃棄する [Storage and Handling (16.2 項) 参照]。
7. VYJUVEK ゲル投与後、約 24 時間ドレッシング材を交換しないこと。

3 剤形・含量

VYJUVEK は、淡黄色～無色の生物学的懸濁液であり、局所投与するため、添加ゲルと混合される。VYJUVEK の生物学的懸濁液は、緑色キャップの単回使用バイアルに、約 5×10^9 PFU/mL の 1.0 mL 抽出液として充填されている。添加ゲルは、透明な粘性溶液であり、青色キャップの単回使用バイアルに 1.5 mL 充填されている。

投与前に、VYJUVEK 生物学的懸濁液（1.0 mL）と添加ゲルを混合する。

4 禁忌

なし

5 警告及び使用上の注意

5.1 VYJUVEK の偶発的曝露

VYJUVEK は、遺伝子組換えされた、単純ヘルペスウイルス 1 型を主成分とする、複製欠損型かつ非組込み型の遺伝子治療製品である。VYJUVEK は、患者の細胞内で複製されず、患者の細胞内の本来の遺伝物質に組み込まれない。以下に注意すること。

- 治療後 24 時間は、治療した創傷やドレッシング材に直接触れないこと（触る、掻く等）。
- ドレッシング材の交換や、廃棄物を処理する際には、保護手袋を装着すること。
- 偶発的に曝露した場合（眼や粘膜への飛沫等）は、清浄な水で 15 分以上洗浄すること。

6 副作用

主な副作用（発現率 5%超）は、そう痒、悪寒、発赤、発疹、咳嗽及び鼻汁であった。

6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある医薬品の臨床試験で認められた副作用発現率は、別の医薬品の臨床試験で認められた発現率と直接比較することはできず、実際に認められる発現率を反映していない可能性がある。

本項に記載する安全性データは、主に被験者内無作為化プラセボ対照試験における VYJUVEK ゲルへの投与を反映している。栄養障害型表皮水疱症（DEB）の被験者 31 例（劣性 DEB の被験者 30 例、優性 DEB の被験者 1 例）に対し、VYJUVEK ゲルを創傷に局所投与した。被験者の年齢は 1 歳から 44 歳（平均年齢 17 歳）であった。被験者 31 例のうち 19 例（61%）が小児（17 歳未満）であり、11 例（36%）が女性であった。

各被験者は、週 1 回少なくとも 1 つ以上の創部に VYJUVEK ゲルを局所投与し、被験者内比較対照として、同程度の創部にプラセボを局所投与した。VYJUVEK ゲルの投与期間の中央値は 25 週間であった。当該試験で認められた主な副作用（発現率 5%超）を表 2.1-3 に示す。副作用による中止はなかった。

表 2.1-3 VYJUVEK ゲル治療後の副作用（発現率 5%超）（n = 31）

副作用	被験者数 n (%)
そう痒	3 (10%)
悪寒	3 (10%)
発赤	2 (6%)
発疹	2 (6%)
咳嗽	2 (6%)
鼻汁	2 (6%)

さらに非盲検試験で生後 6 カ月と 7 カ月の劣性 DEB の被験者 2 例に対し、それぞれ週 1 回 VYJUVEK ゲルを局所投与した際の安全性プロファイルは、上述した被験者内無作為化プラセボ対照試験で認められた安全性プロファイルと同様であった。

7 薬物相互作用

薬物相互作用試験は実施していない。

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊婦

リスク要約

妊婦における VYJUVEK ゲルの使用に関するデータは得られていないため、薬物関連リスクを示すことはできない。動物試験や生殖毒性に関する試験は実施していない。

適応となる集団における主要な先天異常及び自然流産の推定背景リスクは不明である。米国の一般集団では、臨床的に認められた妊婦における主要な先天異常及び自然流産の推定背景リスクは、それぞれ 2%~4%及び 15%~20%である。

臨床的考察

VYJUVEK ゲル投与中に患者が妊娠した場合、胎児及び新生児に対する潜在的リスクを患者に知らせる必要がある。妊娠する可能性のある女性には、VYJUVEK ゲルの治療中に妊娠しないように、効果的な避妊方法の使用を助言すること。

8.2 授乳婦

リスク要約

ヒト乳汁中の VYJUVEK の有無、母乳栄養児への影響、乳汁産生への影響に関する情報は得られていない。VYJUVEK の泌乳に関する動物試験は実施していない。

母乳育児の発達及び健康のベネフィットは、VYJUVEK の母親の臨床的必要性、VYJUVEK による母乳育児中の子供へのあらゆる潜在的な有害作用、又は基礎にある母親の状態から考慮されるべきである。

8.3 生殖能を有する女性及び男性

VYJUVEK の生殖能への影響を評価するための非臨床試験及び臨床試験は実施していない。

8.4 小児等への投与

VYJUVEK ゲルの安全性及び有効性は、小児患者を対象に検討された。小児患者における VYJUVEK ゲルの安全性及び有効性の所見は、成人患者における安全性及び有効性の所見と同様であった [Clinical Studies (14 項) 参照]。

8.5 高齢者への投与

VYJUVEK ゲルの臨床試験には、65 歳以上の高齢患者は含まれていない。

2.2 EU 共通の添付文書

1 項～4.9 項の和訳を以下に示す。

1 販売名

Vyjuvek 5×10^9 plaque forming units/mL suspension and gel for gel

2 組成・成分

2.1 概略

Beremagene geperpavec は、ヒトサイトメガロウイルス (hCMV) プロモーターの制御下でヒト VII 型コラーゲン (COL7) を発現するように遺伝子改変された、単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) を主成分とする非増殖性の遺伝子治療用ベクターである。

Beremagene geperpavec は、遺伝子組換え技術によって Vero 細胞で生産される。

2.2 組成・成分

バイアルには、約 5×10^9 プラーク形成単位 (PFU) の beremagene geperpavec 懸濁液が含まれており、採取可能液量は 1 mL である。

懸濁液 1 mL を添加ゲルと混合すると、Vyjuvek は 2.5 mL のゲルに 5×10^9 PFU 含まれる。採取可能液量は 2.0 mL (4×10^9 PFU) である。

添加剤の全リストについては、6.1 項を参照すること。

3 性状

懸濁液と添加ゲル

懸濁液は、凍結状態から解凍すると淡黄色から無色になる。

添加ゲルは、凍結状態から解凍すると透明な粘性ゲルとなる。

4 臨床特性

4.1 効能・効果

Vyjuvek は、出生時から VII 型コラーゲン $\alpha 1$ 鎖 (COL7A1) 遺伝子に変異を有する栄養障害型表皮水疱症 (DEB) 患者の創傷治療を適応とする。

4.2 用法・用量

Vyjuvek は、栄養障害型表皮水疱症の治療に経験豊富な医療従事者によって開始すべきである。

用法・用量

週 1 回、Vyjuvek の液滴を約 1 cm×1 cm の格子状になるように皮膚創部へ塗布する。各治療訪問時に全ての創傷を治療できない場合がある。

3 歳未満の小児に推奨される 1 週あたりの最大用量及び最大液量は 1 mL (2×10^9 PFU) である。

3 歳以上の小児、青少年及び成人に推奨される 1 週あたりの最大用量及び最大液量は 2 mL (4×10^9 PFU) である。

Vyjuvek は、創傷が閉鎖するまで投与すること。

創傷が閉鎖したら当該創傷への投与を終了し、次の新しい創傷の治療を開始すること。

閉鎖創傷が再度開いた場合は、当該創傷の治療を優先すること。

表 2.2-1 は、小児、青少年及び成人における創傷面積に応じた投与目安量を示している。

表 2.2-1 創傷面積に応じた用量及び液量

創傷面積 (cm ²)	用量 (PFU) ^a	液量 (mL)
20 未満	4×10^8 未満	0.2 未満
20 以上 40 未満	4×10^8 以上 8×10^8 未満	0.2 以上 0.4 未満
40 以上 60 未満	8×10^8 以上 1.2×10^9 未満	0.4 以上 0.6 未満
60 以上 200 未満	1.2×10^9 以上 4×10^9 未満	0.6 以上 2 未満

PFU=プラーク形成単位

a: 3 歳未満の小児の最大用量及び液量は 1 mL (2×10^9 PFU)

投与を忘れた場合は可能な限り速やかに投与を行い、以後、週 1 回の投与で再開すること。

特定の集団

高齢者

65 歳以上の患者における用量調整は不要である。

投与方法

調製又は投与前の注意事項

この再生医療等製品には遺伝子組換え生物が含まれている (4.4 項参照)。調製、投与及び廃棄の際には適切な予防措置を講じなければならない。Vyjuvek を扱う際には、個人用保護具 (例: 手袋、マスク、ゴーグル) を着用すること。

妊娠中の女性は、Vyjuvek の調製又は投与を行わないこと。また、治療した創傷やドレッシング材への接触を避けること (6.6 項参照)。

投与部位

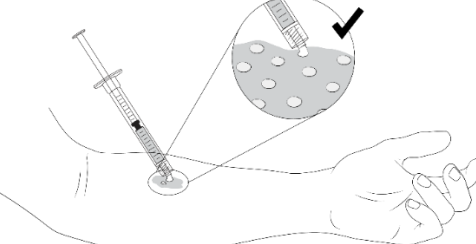
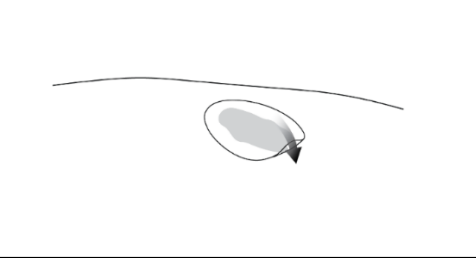
創傷皮膚への投与に限る。

投与前に、懸濁液と添加ゲルを解凍し、薬局で懸濁液と添加ゲルを混合すること。Vyjuvek の調製方法、調製後の保存期間、投与方法、偶発的曝露への対応、輸送及び廃棄についての詳細な指示は、6.3 項及び 6.6 項を参照すること。

医療従事者のいる場所 (診療所等) 又は自宅で、医療従事者が Vyjuvek を投与すること。自己投与が適切であると医療従事者が判断した場合は、トレーニングを受けた患者又は介護者も Vyjuvek を投与できる。

皮膚投与前に、殺ウイルス成分を含まない製剤を用いて創傷をやさしく清掃すること。Vyjuvek の活性を低下させないために、創部の薬剤や軟膏を除去し、創傷を清潔にしてから投与すること（4.5 項参照）。

表 2.2-2 投与手順

Step 1. Vyjuvek の入ったシリンジは、滴下する前に、プランジャーを上下することによって、プライミングする必要がある（シリンジの先端に Vyjuvek の小さな液滴が見える状態にする）。	
Step2. Vyjuvek の液滴を選択した創傷に対し、約 1 cm×1 cm（指先の幅）の間隔で塗布する（シリンジ内のゲルの汚染を防ぐため、ゲルのみが皮膚に接触するようにする）。	
Step3. Vyjuvek を創傷に塗布した後、疎水性ドレッシング材を被せる（ドレッシング材は創傷よりやや大きめにカットする必要があるが、患者の好みに応じて調整しても良い）。 Vyjuvek の液滴が疎水性ドレッシング材で覆われると、創部に Vyjuvek の均一な薄い層が形成される。	
Step4. 標準的なドレッシング材を疎水性ドレッシング材より大きめにカットする。標準ドレッシング材は、ゲルが体の他の部位や接触部位に広がるのを防ぐため、疎水性ドレッシング材の上に被せる。	

標準的なドレッシング材は、Vyjuvek 投与後、約 24 時間そのままの状態にしておく。全てのドレッシング材を除去したら、患者は標準的な治療を続けることができる。

Vyjuvek は、創傷が閉鎖するまで毎週投与し続ける。以前に治療した創傷が開いた場合は、再度 Vyjuvek を投与する。創傷がない場合は Vyjuvek を投与しないこと。

4.3 禁忌

本品の薬理活性物資又は 6.1 項に一覧表示した添加剤に対する過敏症を有する者

4.4 警告及び使用上の注意

トレーサビリティ

生物学的製剤のトレーサビリティを向上させるため、投与した製品の製品名及びバッチ番号を明確に記録すること。

扁平上皮癌

Vyjuvek は、扁平上皮癌（SCC）の診断が確定又は疑われる創傷に投与してはならない。SCC 患者のそれ以外の創傷に対しては、Vyjuvek を投与できる場合がある。

感染病原体の伝播

Beremagene geperpavec は、細胞内で複製されず、細胞内の本来の DNA に組み込まれたり干渉したりすることはない。

Beremagene geperpavec は、無菌試験されているが、感染病原体が伝播するリスクがある。そのため、Vyjuvek を投与する医療従事者は、治療後に感染症の徴候や症状がないか患者を経過観察し、必要に応じて適切な治療を行う必要がある。

Beremagene geperpavec を扱う者又はドレッシング材の交換を補助する者は、保護具を着用する必要がある（6.6 項参照）。

妊娠中の女性は、ドレッシングの廃棄に携わらないこと。ゲルを塗布する介助者又は医療従事者は、必ず創傷をドレッシング材で覆わなければならない。

患者には、創傷以外の部位や身近な接触者への汚染を避けるため、創傷に触れたり掻いたりしないように指導する必要がある。

長期追跡調査

実臨床における beremagene geperpavec の長期的な安全性を評価するために、非介入的な多国間試験に患者登録されることが予定されている。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

Vyjuvek の相互作用試験は実施していない。臨床試験で外用薬との相互作用は調査していない。Vyjuvek は、他の外用薬と併用しないこと。

Vyjuvek 治療中又は治療後の生ワクチンによる予防接種の安全性は調査していない。Vyjuvek が生ワクチンに対する適切な免疫反応を阻害する可能性を示唆するデータはない。

4.6 受胎能、妊婦・授乳中の投与

妊婦

妊婦への Vyjuvek 投与に関するデータは得られていない。生殖毒性に関する動物試験は不十分である（5.3 項参照）。

妊婦には Vyjuvek を投与しないことが望ましい。

授乳婦

Vyjuvek がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。

新生児／乳児に対するリスクは除外できない。

授乳の有益性及び治療上の有益性を考慮し、授乳の中止又は Vyjuvek の投与中止を判断すること。

受胎能

Vyjuvek が受胎能に及ぼす影響に関する非臨床又は臨床試験は実施していない。

4.7 運転及び機械操作能力に与える影響

Vyjuvek が自動車の運転や機械の操作に与える影響はないか、無視できる程度である。

4.8 好ましくない影響

安全性プロファイルの概要

臨床試験に参加した 18 例（58%）の被験者で少なくとも 1 つ以上の有害事象が報告された。最も多く報告された報告された副作用は、悪寒（9.7%）及びそう痒（9.7%）であった。

副作用による中止はなかった。

副作用の一覧表

特段の記載がない限り、副作用の発現頻度は、第 III 相被験者内無作為化プラセボ対照試験の中央値 25 週間で beremagene geperpavec を投与された 31 例の全ての本品と因果関係のある有害事象の発現頻度に基づいている。臨床試験における主な患者特性については 5.1 項を参照のこと。

表 2.2-3 では、副作用を MedDRA システムの器官別大分類と基本語で示した。各発現頻度グループ内では、副作用を重篤度の低い順に示した。

副作用の発現頻度を次のように定義した：極めて高頻度（10%以上）、高頻度（1%以上 10%未満）、低頻度（0.1%以上 1%未満）、稀（0.01%以上 0.1%未満）、極めて稀（0.01%未満）、不明（入手可能なデータからは予測不能）。

表 2.2-3 は、Vyjuvek に関連する可能性のある副作用の一覧である。

表 2.2-3 副作用

器官別大分類 基本語	全ての被験者 (N=31)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
咳嗽	高頻度
鼻汁	高頻度
皮膚および皮下組織障害	
そう痒	高頻度
紅斑	高頻度

発疹	高頻度
一般・全身障害および投与部位の状態	
悪寒	高頻度

小児集団

第 III 相試験の被験者 31 例のうち 19 例（61%）が小児（17 歳未満）であり、3 例（9.7%）が 3 歳以下であった。19 例の小児被験者のうち 8 例が女性（42%）であった。

製品特性、投与経路及び限局性を考慮すると、小児における副作用の発現頻度、種類及び重症度は成人と同様であると考えられる。

免疫原性

Vyjuvek の皮膚投与後、ごくわずかなベクターの全身曝露が認められた。ウイルスベクター（HSV-1）に対する抗体、導入遺伝子タンパク質（COL7）に対する抗体が、被験者内無作為化プラセボ対照試験の被験者の部分集団で評価された。ベースライン時に被験者の 64%（14/22 例）が抗 HSV-1 抗体陽性であった。抗 HSV-1 陰性の 8 例のうち 6 例は、Vyjuvek 投与後 26 週までに血清転換した。ベースライン時と試験終了時に血清サンプルが一致した被験者において、Vyjuvek を 26 週まで投与した被験者の 72%（13/18 例）で COL7 の抗薬物抗体（ADA）が検出された。Vyjuvek の初回投与時及び反復投与時に中和抗体は認められなかった。抗体陽転化が治療効果の維持に与える影響については、26 週以降のデータが不足しているため不明である。

副作用の疑いの報告

再生医療等製品の承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これによって、再生医療等製品のベネフィット・リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者には、いかなる副作用の疑いも、Appendix V で一覧表示された国内報告システムを介して報告することが求められる。

4.9 過量投与

Vyjuvek の過量投与に関する臨床経験は報告されていない。過量投与の場合は、医療従事者が必要と判断した対症療法及び支持療法を行うことが望ましい。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use VYJUVEK safely and effectively. See full prescribing information for VYJUVEK.

VYJUVEK™ (beremagene geperpavec-svdt) biological suspension mixed with excipient gel for topical application
Initial U.S. Approval: 2023

INDICATIONS AND USAGE

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. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For topical application only.

Age Range	Maximum Weekly Dose (plaque forming units; PFU)	Maximum Weekly Volume (milliliter; mL)*
6 months to <3 years old	1.6×10 ⁹	0.8
≥ 3 years old	3.2×10 ⁹	1.6

*Maximum weekly volume is the volume after mixing VYJUVEK biological suspension with excipient gel.

Apply VYJUVEK gel to the selected wound(s) in droplets spaced evenly within the wound, approximately 1cm-by-1cm apart. (2.3)

The table below provides a reference on dose per approximate size of the wound.

Wound Area (cm ²)*	Dose (PFU)	Volume (mL)
<20	4×10 ⁸	0.2
20 to <40	8×10 ⁸	0.4
40 to 60	1.2×10 ⁹	0.6

*For wound area over 60 cm², recommend calculating the total dose based on this table until the maximum weekly dose is reached.

- Apply VYJUVEK gel on wounds once a week. (2.1)
- See full prescribing information for instructions on preparation and handling, (2.2) and administration. (2.3).

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

VYJUVEK is a biological suspension, mixed into excipient gel, for topical application. VYJUVEK biological suspension is supplied as a 1.0 mL extractable volume in a single dose vial at a nominal concentration of 5×10⁹ PFU/mL. The excipient gel is supplied as a 1.5 mL fill volume in a separate single use vial. VYJUVEK biological suspension (1 mL) is mixed into the excipient gel vial prior to administration as VYJUVEK gel. (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Accidental Exposure to VYJUVEK: Avoid direct contact with treated wounds and dressings of treated wounds for approximately 24 hours following application. Clean the affected area if accidental exposure occurs. (5.1)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse drug reactions (incidence >5%) were itching, chills, redness, rash, cough, and runny nose. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Krystal Biotech, Inc. at 1-844-557-9782 or FDA at 1-800-FDA-1088 or <http://www.fda.gov/medwatch>.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: [05/2023]

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

- 1 INDICATIONS AND USAGE**
- 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**
 - 2.1 Dose
 - 2.2 Preparation
 - 2.3 Administration
- 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**
- 4 CONTRAINDICATIONS**
- 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**
 - 5.1 Accidental Exposure to VYJUVEK
- 6 ADVERSE REACTIONS**
 - 6.1 Clinical Trials Experience
- 7 DRUG INTERACTIONS**
- 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**
 - 8.1 Pregnancy
 - 8.2 Lactation
 - 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
 - 8.4 Pediatric Use
 - 8.5 Geriatric Use

- 11 DESCRIPTION**
- 12 CLINICAL PHARMACOLOGY**
 - 12.1 Mechanism of Action
 - 12.2 Pharmacodynamics
 - 12.3 Pharmacokinetics
 - 12.6 Immunogenicity
- 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**
 - 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 14 CLINICAL STUDIES**
- 16 HOW SUPPLIED/ STORAGE AND HANDLING**
 - 16.1 How Supplied
 - 16.2 Storage and Handling
- 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

VYJUVEK is indicated for the treatment of wounds in patients 6 months of age and older with dystrophic epidermolysis bullosa (DEB) with mutation(s) in the *collagen type VII alpha 1 chain (COL7A1)* gene.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For topical application on wounds only.

2.1 Dose

- The recommended dose of VYJUVEK gel is based on age ([Table 1](#)). VYJUVEK gel is applied topically to wound(s) once a week.

Table 1 Maximum Weekly Dose by Age

Age Range	Maximum Weekly Dose (plaque forming units; PFU)	Maximum Weekly Volume (milliliter; mL)*
6 months to <3 years old	1.6×10^9	0.8
≥ 3 years old	3.2×10^9	1.6

*Maximum weekly volume after mixing VYJUVEK biological suspension with excipient gel.

- It may not be possible to apply VYJUVEK gel to all the wounds at each treatment visit.
- Apply VYJUVEK gel to wounds until they are closed before selecting new wound(s) to treat. Prioritize weekly treatment to previously treated wounds if they re-open. [see *Administration* ([2.3](#))]
- If a dose is missed, apply VYJUVEK gel as soon as possible and resume weekly dosing thereafter.

2.2 Preparation

Important Preparation Instructions

- Prepare VYJUVEK gel at the pharmacy by mixing the VYJUVEK biological suspension into the excipient gel for immediate use within 8 hours of application. [see *Storage and Handling* ([16.2](#))]
- Only a healthcare professional (HCP) should apply VYJUVEK gel either at a healthcare professional setting (e.g., clinic) or the home setting.
- Individuals who are pregnant should not prepare or apply VYJUVEK gel and should avoid direct contact with the treated wounds or dressings from treated wounds [see *Accidental Exposure to VYJUVEK* ([5.1](#))].

Below is the list of supplies needed for VYJUVEK gel preparation:

- One (1) carton containing one (1) VYJUVEK biological suspension vial and one (1) excipient gel vial ([Figure 1](#))
- Two (2) 18-gauge needles
- Two (2) to four (4) 1mL administration syringes
- One (1) 3mL preparation syringe
- Two (2) to four (4) syringe caps
- Protective gloves
- 70% isopropyl alcohol pads
- Biohazard container
- Labels for administration syringes
- Virucidal agent for clean-up

Follow the steps below for VYJUVEK gel preparation.

PREPARE THE PREPARATION SYRINGE

1. Wash hands and put on protective gloves.
2. Remove both vials from the carton and thaw the VYJUVEK biological suspension vial and the excipient gel vial at room temperature for AT LEAST 20 minutes (Figure 1).

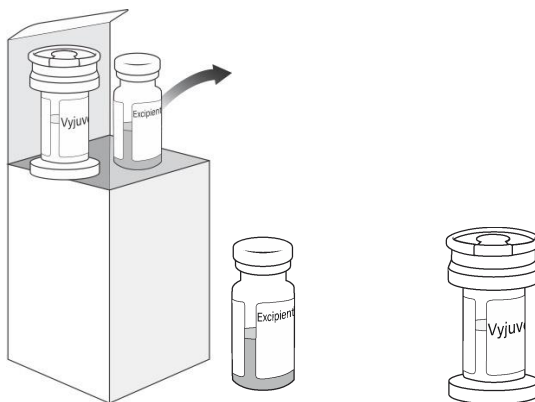


Figure 1 Carton containing the VYJUVEK biological suspension vial and excipient gel vial

Note: Visually inspect the vials to ensure both are in liquid form and completely thawed. Excipient gel is more viscous and will take longer to thaw (Figure 2).

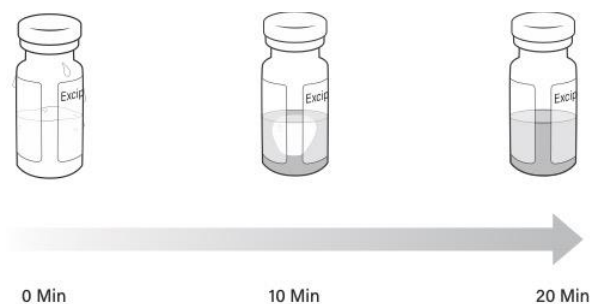


Figure 2 Timelapse of excipient gel thaw from 0 minutes to 20 minutes

Note: Once either the VYJUVEK biological suspension or the excipient gel is thawed, do not refreeze.

3. Invert the VYJUVEK biological suspension vial 4-5 times. Do not invert the excipient gel vial.
4. Remove the caps from the vials and clean each vial stopper with a 70% isopropyl alcohol pad. Allow them to dry.
5. Aseptically connect an 18-gauge needle to the 3 mL preparation syringe.
6. Remove the needle cap and puncture the VYJUVEK biological suspension vial stopper.
7. Hold the vial at 45 to 90 degrees and withdraw 1 mL of VYJUVEK biological suspension into the preparation syringe (Figure 3).
8. Remove the preparation syringe (still connected to the needle) containing 1 mL of VYJUVEK biological suspension from the vial. Do NOT engage the safety lock.

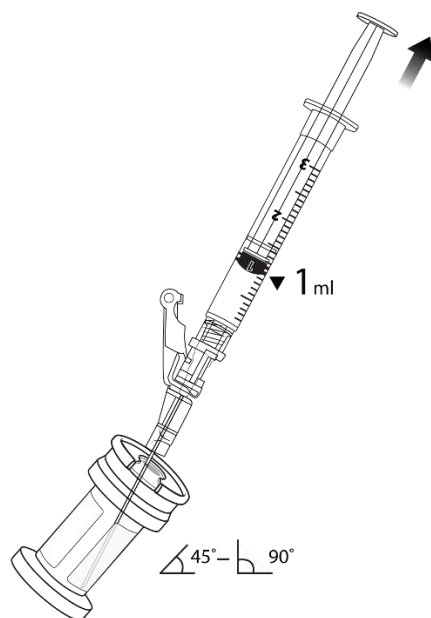


Figure 3 The removal of 1 mL of biological suspension using the preparation syringe

9. Discard the VYJUVEK biological suspension vial in the biohazard waste.
10. Puncture the clean excipient gel stopper and transfer the VYJUVEK biological suspension into the excipient gel vial (Figure 4).

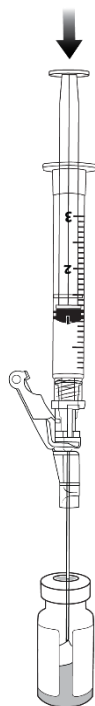


Figure 4 Transferring VYJUVEK biological suspension to excipient gel vial

11. WITHOUT REMOVING THE NEEDLE from the excipient gel vial, lift the bevel of the needle above the liquid (Figure 5) and pull the plunger back to the 1 mL mark (Figure 6).

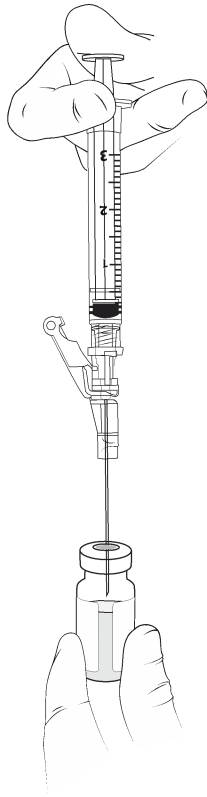


Figure 5 The needle above the liquid without removal any material

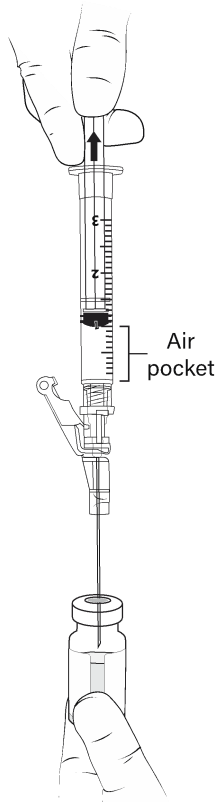


Figure 6 Pulling the plunger back to the 1 mL mark to remove air

12. Remove the preparation syringe with the 1 mL of air and engage the safety lock.
13. Discard the preparation syringe and needle into the biohazard waste.

14. Place a 70% isopropyl alcohol pad on top of the excipient gel stopper and hold it tightly in place.
15. Shake VIGORIOUSLY for 10 SECONDS ([Figure 7](#)).



Figure 7 Manually mixing the excipient gel vial

Note: The mixture of VYJUVEK biological suspension and excipient gel is referred to as VYJUVEK gel.

PREPARE THE ADMINISTRATION SYRINGES

16. Aseptically connect an 18-gauge needle to the first 1 mL administration syringe and remove the needle cap.
17. Insert the 18-gauge needle into the excipient vial containing VYJUVEK gel ([Figure 8](#)).

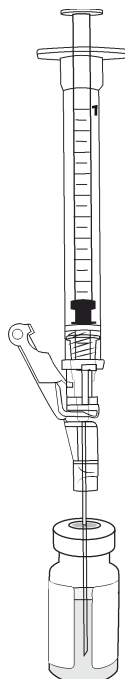


Figure 8 Needle within VYJUVEK gel prior to withdraw

18. Tilt the vial 45 to 90 degrees and withdraw 0.4 mL of VYJUVEK gel ([Figure 9](#)).

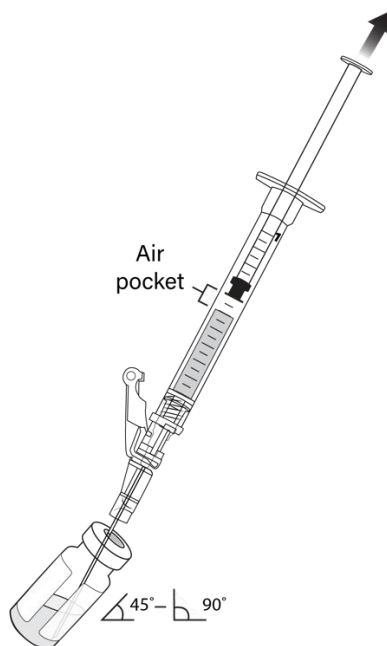


Figure 9 Administration syringe withdrawing 0.4 mL of VYJUVEK gel with air pocket visible

Note: An air pocket may form near the plunger when extracting VYJUVEK gel.

19. DO NOT REMOVE THE NEEDLE FROM THE VIAL; lift the bevel of the needle above the VYJUVEK gel and disconnect the administration syringe containing 0.4 mL of mixed VYJUVEK ([Figure 10](#)).

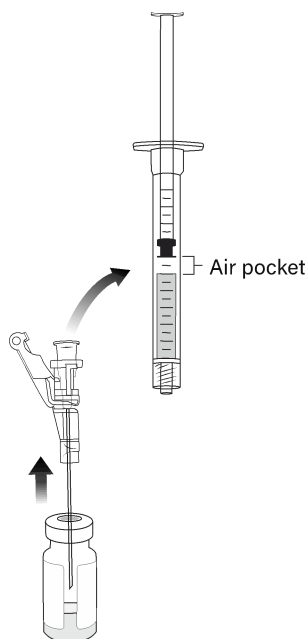


Figure 10 Disconnecting the administration syringe containing VYJUVEK gel with air pocket visible

Note: Leave the needle in the excipient gel vial stopper.

20. DO NOT flick the syringe to remove the air pocket. Manipulate the plunger up and down, until all air pockets have been removed ([Figure 11](#))

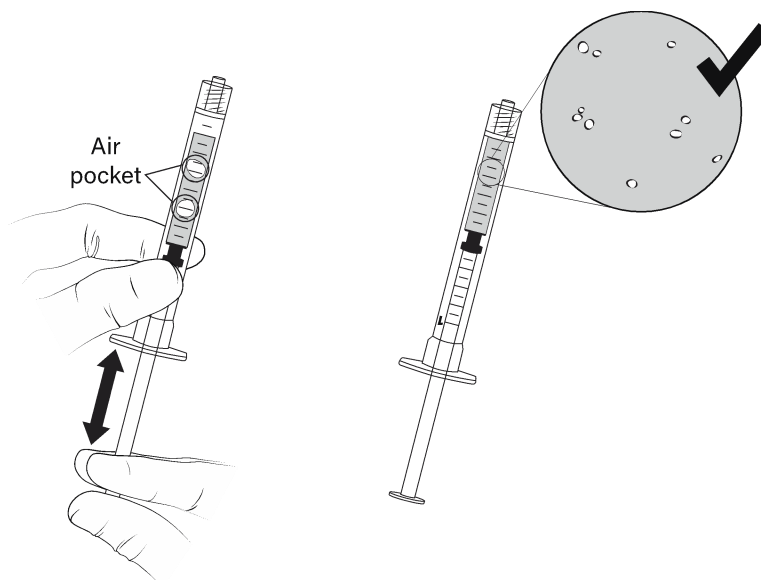


Figure 11 Manipulation of administration syringe plunger to remove air pockets

21. Cap the administration syringe and set aside (Figure 12).

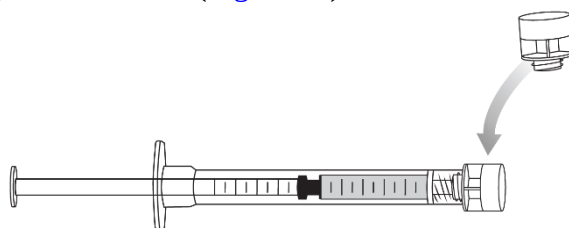


Figure 12 Capped syringe

22. Connect a new 1 mL administration syringe to the needle that remains in the excipient gel vial stopper (with the bevel of the needle ABOVE the VYJUVEK gel) (Figure 13).

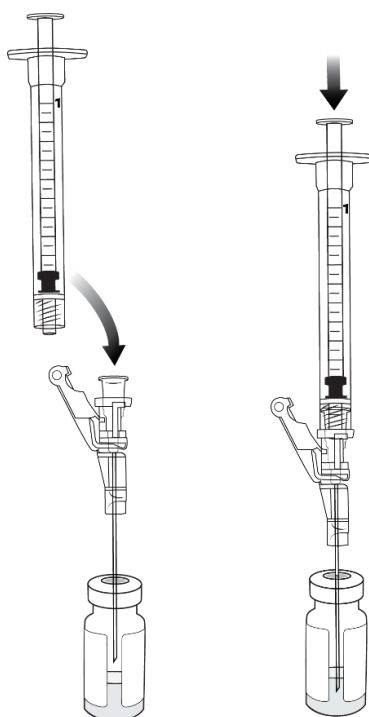


Figure 13 Connecting an administration syringe to the needle within the excipient gel vial stopper

23. Place the bevel of the needle in the VYJUVEK gel, tilt the vial 45 to 90 degrees and withdraw 0.4 mL of VYJUVEK gel into the administration syringe [see steps 17 and 18: [Figure 8](#) and [Figure 9](#)].
24. Complete steps 19, 20, and 21 above to disconnect the administration syringe and remove the air pockets, prior to capping the administration syringe ([Figure 10](#), [Figure 11](#), and [Figure 12](#)).
25. Repeat steps 22, 23, and 24 if two (2) additional administration syringes are required (each containing 0.4 mL of VYJUVEK gel).

Note: Administration syringes are labeled as syringe #1, #2, #3, and #4.

26. Discard the excipient gel vial (with the needle within the vial stopper) into the biohazard container.
27. Clean all surfaces that may have come in contact with VYJUVEK biological suspension or gel and treat all spills with a virucidal agent such as 70% isopropyl alcohol, 6% hydrogen peroxide or <0.4% ammonium chloride. Blot using absorbent materials.
28. Dispose all materials (e.g., vial, syringe, needle, cleaning materials) that may have come in contact with VYJUVEK biological suspension or gel into a biohazard bag or container.
29. Place the capped administration syringes containing the VYJUVEK gel in a sealable plastic bag.
30. Place the sealable plastic bag with administration syringes into an appropriate insulated secondary container at 2° to 8°C (35.6° to 46.4°F) for transport from the preparation site to the administration site.

2.3 Administration

Below is the list of supplies needed for VYJUVEK gel administration:

- The administration syringes
- Non-adherent hydrophobic dressing
- Scissors
- Standard dressing
- Protective gloves

- Biohazard container
- Virucidal agent for clean-up

Use the VYJUVEK gel in the administration syringes immediately after preparation. If immediate use is not possible, please refer to section [see *Storage and Handling (16.2)*].

VYJUVEK GEL ADMINISTRATION

Follow the steps below for VYJUVEK gel administration.

1. Apply VYJUVEK gel to the selected wound(s) in droplets spaced evenly within the wound, approximately 1cm-by-1cm apart. The resulting droplet pattern should loosely resemble a grid. Avoid touching the administration syringe to the skin (Figure 14).

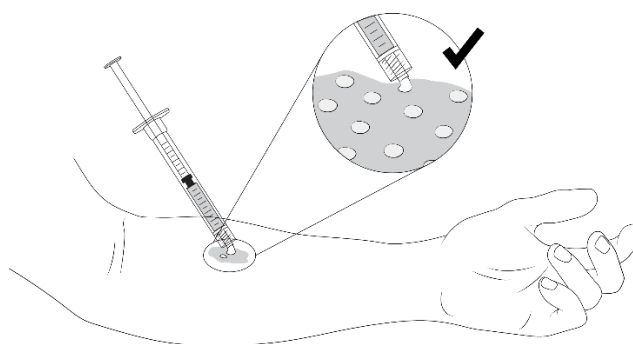


Figure 14 Application of VYJUVEK gel to the wound

Table 2 below provides a reference on dose per approximate size of the wound.

Table 2 Dose by Wound Size

Wound Area (cm ²)	Dose (PFU)	Volume (mL)
< 20	4×10^8	0.2
20 to < 40	8×10^8	0.4
40 to 60	1.2×10^9	0.6

* For wound area over 60 cm², recommend calculating the total dose based on Table 2 until the maximum weekly dose in Table 1 is reached.

2. Use the clean scissors to cut the non-adherent hydrophobic dressing to a size slightly larger than the wound and place the dressing atop the VYJUVEK gel droplets (Figure 15).

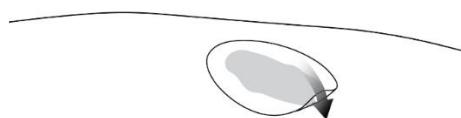


Figure 15 Placing the non-adherent hydrophobic dressing over the treated wound

3. Use the scissors to cut the standard dressing used by the patient to a size slightly larger than the hydrophobic dressing and place the standard dressing atop the hydrophobic dressing (Figure 16).



Figure 16 Placing the standard dressing over the hydrophobic dressing

4. Clean all surfaces that may have come in contact with VYJUVEK gel and treat all spills with a virucidal agent such as 70% isopropyl alcohol, 6% hydrogen peroxide or <0.4% ammonium chloride. Blot using absorbent materials.
5. Dispose all materials (e.g., syringe, cleaning materials) that may have come in contact with VYJUVEK biological suspension or gel into a biohazard bag or container.
6. Discard unused administration syringes containing the VYJUVEK gel after preparation into a biohazard bag or container [see *Storage and Handling* (16.2)].
7. Do not change wound dressing within approximately 24 hours after VYJUVEK gel application.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

VYJUVEK is an opalescent yellow to colorless biological suspension, mixed into excipient gel, for topical application. VYJUVEK biological suspension is supplied as a 1.0 mL extractable volume in a single-use vial with a green cap, at a nominal concentration of 5×10^9 PFU/mL. The excipient gel is a clear viscous solution supplied as a 1.5 mL fill volume in a separate single-use vial with a blue cap.

VYJUVEK biological suspension (1.0 mL) is mixed into the excipient gel vial prior to administration.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Accidental Exposure to VYJUVEK

VYJUVEK is a genetically modified, herpes-simplex virus type 1 vector-based, replication-deficient, non-integrating gene therapy. VYJUVEK will not replicate in the subject's cells and does not integrate into the subject cells' native genetic material. For precautions,

- Avoid direct contact with treated wounds (e.g., touching or scratching) and dressings of treated wounds for approximately 24 hours following treatment.
- Wear protective gloves when assisting subjects with changing wound dressings and handling the disposal.
- In the event of an accidental exposure (e.g., through a splash to the eyes or mucous membranes), flush with clean water for at least 15 minutes.

6 ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (>5%) were itching, chills, redness, rash, cough, and runny nose.

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety data described in this section primarily reflect exposure to VYJUVEK gel in a randomized, intra-subject placebo-controlled study. A total of 31 subjects with dystrophic epidermolysis bullosa (DEB), including 30 subjects with autosomal recessive DEB and one subject with autosomal dominant DEB received topical administration of VYJUVEK gel to their wounds. The age of the subjects ranged from 1 year to 44 years (mean age 17 years). Of the 31 subjects, 19 (61%) were pediatric subjects (less than 17 years of age), and 11 (36%) were females. Each subject received weekly topical application of VYJUVEK gel at one or more wound sites and placebo at a matching wound site as an intra-subject comparator. The median duration of exposure to VYJUVEK gel was 25 weeks. The most frequent adverse reactions (incidence >5%) observed in the study are summarized in Table 3. There were no discontinuations due to adverse reactions.

Table 3 Adverse Reactions (incidence >5%) Following Treatment with VYJUVEK gel (n =31)

Adverse Reactions	Subjects n (%)
Itching	3 (10)
Chills	3 (10)
Redness	2 (6)
Rash	2 (6)
Cough	2 (6)
Runny Nose	2 (6)

In addition, the safety profile of VYJUVEK in two subjects with autosomal recessive DEB (RDEB) of six and seven months of age, respectively, who received topical VYJUVEK gel weekly in an open-label study was similar to the safety profile of VYJUVEK observed in the randomized, intra-subject placebo-controlled study described above.

7 DRUG INTERACTIONS

No drug interaction studies have been performed.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

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

Clinical Considerations

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

8.2 Lactation

Risk Summary

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

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

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

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

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of VYJUVEK gel was studied in pediatric patients. The safety and efficacy findings of VYJUVEK gel in pediatric patients were similar to safety and efficacy findings in adult patients. [see *Clinical Studies (14)*].

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of VYJUVEK gel did not include geriatric patients aged 65 years and over.

11 DESCRIPTION

VYJUVEK (beremagene geperpavec-svdt) is a suspension of a HSV-1 vector-based gene therapy, mixed with the supplied sterile excipient gel for topical application on wounds. VYJUVEK is a live, replication defective HSV-1-based vector that has been genetically modified to express the human type VII collagen (COL7) protein. The parental virus for VYJUVEK was a primary isolate, which was subsequently altered using recombinant methods to result in gene deletions and insertions.

VYJUVEK is an opalescent yellow to colorless biological suspension following thaw from its frozen state. Each 1 mL VYJUVEK vial contains 5×10^9 PFU/mL of VYJUVEK in a solution of 100.0 mL/L Glycerol, 8.0 mg/mL Sodium Chloride, 2.16 mg/mL Sodium Phosphate Dibasic, 0.2 mg/mL Potassium Chloride, 0.2 mg/mL Potassium Phosphate Monobasic.

The excipient gel is a clear viscous solution, following thaw from its frozen state. Each 1.5mL Excipient Gel vial contains 44 mg/mL Hydroxypropyl Methylcellulose in a solution of 0.91 mg/mL Tromethamine, 9.0 mg/mL Sodium Chloride, 0.726 mg/mL Sodium Phosphate Dibasic, 0.21 mg/mL Potassium Phosphate Monobasic.

VYJUVEK biological suspension is mixed into excipient gel prior to administration. After mixing, VYJUVEK gel consists of 5.0×10^9 PFU in a volume of 2.5 mL.

Neither VYJUVEK biological suspension nor the excipient gel contains preservatives.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Dystrophic epidermolysis bullosa (DEB) is caused by mutation(s) in the *COL7A1* gene, which results in reduced or absent levels of biologically active COL7.

Upon topical application to the wounds, VYJUVEK can transduce both keratinocytes and fibroblasts. Following entry of VYJUVEK into the cells, the vector genome is deposited in the nucleus. Once in the nucleus,

transcription of the encoded human *COL7A1* is initiated. The resulting transcripts allow for production and secretion of COL7 by the cell in its mature form. These COL7 molecules arrange themselves into long, thin bundles that form anchoring fibrils. The anchoring fibrils hold the epidermis and dermis together and are essential for maintaining the integrity of the skin. Patients with autosomal dominant DEB (DDEB) have lower than normal functional anchoring fibrils, and patients with RDEB have no functional anchoring fibrils.

12.2 Pharmacodynamics

The pharmacodynamic activity (expression and localization of COL7 transgene) of VYJUVEK gel was demonstrated in an initial clinical study (n=6 subjects). Linear deposition of the non-collagenous domain 1 (NC1) and domain 2 (NC2) of COL7 were observed at the dermal-epidermal junction in skin biopsies harvested after VYJUVEK treatment.

12.3 Pharmacokinetics

In an initial clinical study, viral vector DNA was detected in skin swab samples in all nine treated subjects, with maximum level ranging from 5.1×10^4 to 4.1×10^8 vector genomes. In 6 out of 9 subjects (67%), negative shedding was confirmed with three measurements below limit of detection within 8 weeks of treatment with VYJUVEK. No viral vector DNA was detected in blood or urine.

In the 31-subject randomized, double-blind, intra-subject placebo-controlled trial, systemic and potential environmental exposure assessments were conducted at weekly clinical site visits via quantification of VYJUVEK genomes in blood, urine, skin swabs, and bandage samples (vector shedding) using a validated qPCR assay, and detection of infectious viral particles in skin swabs (infectivity) using a validated plaque titer assay.

All blood samples and all but one urine sample collected throughout the study were below the limit of detection. Skin swabs from 19 of the 31 subjects (61%) were positive for viral vector following treatment with VYJUVEK. Negative shedding from skin swabs was achieved in 16 of the 19 subjects (84%) within six weeks following treatment with VYJUVEK. Most wound dressings (94%, 29/31) contained a range of detectable vector genomes. However, no extracellular infectious particles were detected on the skin surface of any subject at any timepoint tested, after topical VYJUVEK application.

12.6 Immunogenicity

There was minimum potential for systemic exposure to VYJUVEK. Antibodies against the viral vector (HSV-1) and transgene protein (COL7) were evaluated in a subset of subjects in the randomized, intra-subject placebo--controlled clinical study. A total of 64% of evaluated subjects (14/22) were anti-HSV-1 antibody positive at baseline. Six of the 8 anti-HSV-1 seronegative subjects seroconverted by Week 26 following treatment with VYJUVEK. For subjects with available matched baseline and end-of-study serum samples, anti-drug antibodies (ADAs) to COL7 were detected in 72% (13/18) of subjects treated with VYJUVEK for up to 26 weeks. Data are limited to perform correlative assessment on the impact of ADA on pharmacodynamic activity.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No animal studies have been conducted to evaluate the effects of VYJUVEK on carcinogenesis, mutagenesis, or impairment of fertility.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of VYJUVEK gel in subjects one year of age and older with dystrophic epidermolysis bullosa (DEB) with mutation(s) in the *COL7A1* gene was evaluated in one randomized, double-blind, intra-subject placebo-controlled trial. All study subjects had clinical manifestations consistent with DEB and genetically confirmed mutation(s) in the *COL7A1* gene. Two comparable wounds in each subject were selected and randomized to receive either topical application of VYJUVEK gel or the placebo (excipient gel) weekly for 26 weeks.

The study enrolled 31 subjects (20 males and 11 females), including 30 subjects with autosomal recessive DEB and one subject with autosomal dominant DEB. The size of the VYJUVEK gel-treated wounds ranged from 2 to 57 cm², with 74% of wounds < 20 cm² and 19% from 20 to < 40 cm². The size of the placebo gel-treated wounds ranged from 2 to 52 cm², with 71% of wounds < 20 cm² and 26% from 20 to < 40 cm². The mean age of the subjects was 17 years (1 year to 44 years), including 61% pediatric subjects (n=19, age from 1 year to <17 years). Sixty-four percent of subjects were White; 19% were Asian, and the remainder were American Indian or Alaska Native.

Efficacy was established on the basis of improved wound healing defined as the difference in the proportion of complete (100%) wound closure at 24 Weeks confirmed at two consecutive study visits 2 weeks apart, assessed at Weeks 22 and 24 or at Weeks 24 and 26, between the VYJUVEK gel-treated and the placebo gel-treated wounds. Efficacy was supported by the difference in the proportion of complete wound closure assessed at Weeks 8 and 10 or at Weeks 10 and 12 between the VYJUVEK gel-treated and the placebo gel-treated wounds. Complete (100%) wound closure was defined as durable wound closure evaluated at two consecutive visits two weeks apart. The efficacy results are summarized in [Table 4](#).

Table 4 Summary of the efficacy results for VYJUVEK gel (ITT Population)

Wound Closure Assessment Timepoints	Complete Wound Closure, n (%) VYJUVEK gel (N=31)	Complete Wound Closure, n (%) Placebo gel (N=31)	Treatment Difference (95% CI)	p value
Weeks 22 & 24 or Weeks 24 & 26	20 (65)	8 (26)	39% (14, 63)	0.012
Weeks 8 & 10 or Weeks 10 & 12	21 (68)	7 (23)	45% (22, 69)	0.003

16 HOW SUPPLIED/ STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

Each carton of VYJUVEK (NDC 82194-510-02) contains one single-dose vial of VYJUVEK biological suspension and one single-dose vial of excipient gel.

VYJUVEK biological suspension (inner NDC 82194-501-01), green cap, is supplied as a 1.0 mL extractable volume in a single-use, single-dose vial containing 5×10⁹ PFU/mL.

Excipient gel (inner NDC 82194-001-01), blue cap, is supplied as a 1.5 mL fill volume in a separate single-use, single-dose vial.

16.2 Storage and Handling

Store the VYJUVEK carton at -15°C to -25°C (5°F to -13°F). If a freezer is not available, the carton can be refrigerated (2° to 8°C (35.6° to 46.4°F)) for up to 1 month.

Prior to use, VYJUVEK requires mixing into excipient gel.

Administration syringes containing the VYJUVEK gel may remain at room temperature (20 to 25°C (68° to 77°F)) for up to 8 hours. If immediate use is not possible, administration syringes can be stored for up to 48 hours in the refrigerator (2° to 8°C (35.6° to 46.4°F)) .

Discard material if it falls out of the parameters described above.

VYJUVEK is replication deficient HSV-1-based gene therapy. See *Dosage and Administration* (2) for appropriate handling, preparation, application, and disposal of materials. Follow universal biohazard precautions for handling.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients or caregivers of the following precautions prior to and during treatment with VYJUVEK gel:

- Avoid direct contact with treated wounds (e.g., touching and scratching) and dressings of treated wounds for approximately 24 hours following VYJUVEK gel application. In the event of accidental exposure, instruct patients and exposed individuals to clean the affected area. [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Wash hands and wear protective gloves when changing wound dressings. [see *Preparation* (2.2)]
- Disinfect bandages from the first dressing change with a virucidal agent, such as 70% isopropyl alcohol, 6% hydrogen peroxide or <0.4% ammonium chloride, and dispose of the disinfected bandages in a separate sealed plastic bag in household waste. Dispose of the subsequent used dressings and cleaning materials into a sealed plastic bag and dispose in household waste. [see *Administration* (2.3)]

Manufactured by:

Krystal Biotech, Inc.
2100 Wharton Street, Suite 701
Pittsburgh, PA 15203
U.S. License No. 2301

VYJUVEK™ is a trademark of Krystal Biotech, Inc. having a pending application for registration at the United States Patent and Trademark Office.

© 2023 Krystal Biotech, Inc. All rights reserved.

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vyjuvek 5×10^9 plaque forming units (PFU)/mL suspension and gel for gel.

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

2.1 General description

Beremagene geperpavec is a replication-defective HSV-1-based gene therapy vector that has been genetically modified to express the human type VII collagen (COL7) protein under the control of the human cytomegalovirus (hCMV) promoter.

Beremagene geperpavec is produced in Vero cells by recombinant DNA technology.

2.2 Qualitative and quantitative composition

Each vial contains 1 mL extractable volume of beremagene geperpavec suspension at a nominal concentration of 5×10^9 (5 billion) PFU/mL.

After mixing 1 mL of the suspension with the excipient gel, Vyjuvek contains 5×10^9 PFU in 2.5 mL.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Suspension and gel for gel.

The suspension is opalescent yellow to colourless following thaw from its frozen state.

The gel is a clear viscous solution following thaw from its frozen state.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

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.

4.2 Posology and method of administration

Vyjuvek should be initiated by healthcare professionals experienced in the management of patients with dystrophic epidermolysis bullosa and should be applied by a health care professional. If self-administration is deemed appropriate by the prescriber, a trained patient/caregiver may apply Vyjuvek.

Posology

The recommended dose of Vyjuvek is based on age. The recommended total maximum weekly dosing schedule by age group is shown in Table 1.

Vyjuvek is applied cutaneously to wound(s) once a week in small droplets in a grid-like pattern, approximately 1-cm by 1-cm apart.

Table 1. Maximum Weekly Dose by Age

Age range	Maximum weekly dose (plaque forming units; PFU)	Maximum weekly volume (milliliter; mL)*
<3 years old	2×10^9 (2 billion)	1
≥ 3 years old	4×10^9 (4 billion)	2

*Maximum weekly volume after mixing suspension with gel.

The table below provides a reference on dose per approximate size of the wound.

Vyjuvek gel should be applied to wounds until they are closed before selecting new wound(s) to treat.

Weekly treatment to previously treated wounds should be prioritised if they re-open. It may not be possible to apply Vyjuvek gel to all the wounds at each treatment visit.

Table 2. Dose by Wound Area

Wound Area (cm ²)*	Dose (PFU)	Volume (mL)
< 20	4×10^8 (400 million)	0.2
20 to < 40	8×10^8 (800 million)	0.4
40 to 60	1.2×10^9 (1.2 billion)	0.6

* For wound area over 60 cm², estimate the total dose based on Table 2 until the maximum weekly dose in Table 1 is reached, approximately 1-cm by 1-cm apart droplet application.

If a dose is missed, Vyjuvek should be administered as soon as possible, and weekly dosing should be resumed thereafter.

Special Populations

Paediatric population

Clinical studies of beremagene geperpavec did not include children less than 6 months of age.

Elderly population

Clinical studies of beremagene geperpavec did not include any patients aged 47 and over.

Method of administration

Precaution to be taken before manipulating or administering the product

Individuals who are pregnant should not prepare or administer Vyjuvek and should avoid direct contact with the treated wounds, or dressings from the treated wounds (see sections 4.4 and 6.6).

Administration

For cutaneous use on wounds only.

Prior to cutaneous use the suspension and gel must be thawed, and the suspension must be mixed into the gel see sections 6.3 and 6.6.

A healthcare professional should apply Vyjuvek, either at a healthcare professional setting (e.g., clinic) or the home setting. If self-administration is deemed appropriate by the healthcare professional, trained patients or caregivers may also apply Vyjuvek.

Wounds should be gently cleaned prior to cutaneous administration using a product that does not contain a virucidal agent (e.g., alcohol-based agent, hypochlorous acid, etc. should not be used). Medicinal products and ointments at the wound area should be removed and the wound should be cleansed prior to Vyjuvek administration to ensure no reduction in its activity and decrease to its efficacy.

The Vyjuvek syringe should be primed prior to the initial application by pulling the plunger down and pushing it upwards, so that a small droplet of Vyjuvek forms at the tip of the syringe.

Vyjuvek should be applied to the selected wound, in small droplets approximately 1-cm by 1-cm apart without the syringe touching the wound.

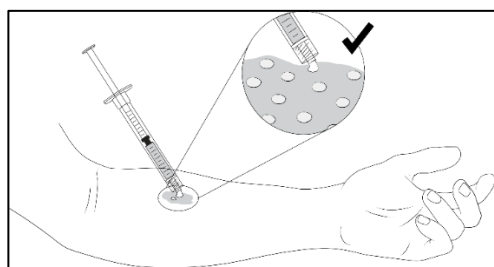


Figure 1. Vyjuvek is applied to wound

Once Vyjuvek has been administered to the wound, a non-absorbent, hydrophobic dressing should be applied. The dressing should be cut to a size slightly larger than the wound but may vary upon patient preference.

Once the Vyjuvek droplets are covered by the dressing, a thin even layer will form.

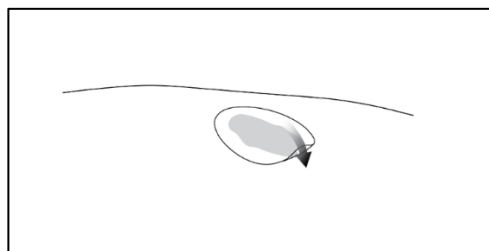


Figure 2. Vyjuvek is covered with a non-absorbent, hydrophobic dressing

The standard dressing should be cut to a size larger than the non-absorbent, hydrophobic dressing. The standard dressing will be placed over the hydrophobic dressing.

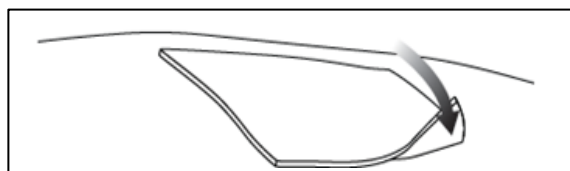


Figure 3. Non-absorbent, hydrophobic dressing is covered with a standard dressing

The dressing should be left in place for approximately 24 hours after Vyjuvek application. Once the Vyjuvek dressings are removed, the patient may continue with their standard of care.

Vyjuvek should continue to be administered weekly until the wounds are closed. If previously treated wounds re-open, Vyjuvek should be applied again.

For detailed instructions on preparation, administration, measures to take in case of accidental exposure and disposal of Vyjuvek, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of the biological medicinal product, the name and the batch number of the administered medicinal product should be clearly recorded.

Squamous cell carcinoma

Vyjuvek should not be applied to wounds with a confirmed or suspicious diagnosis of squamous cell carcinoma (SCC). Vyjuvek may still be applied to other wounds in patients who develop SCC.

Transmission of an infectious agent:

Beremagene geperpavec is a genetically modified, replication-defective herpes-simplex virus type 1-based gene therapy vector. Beremagene geperpavec will not replicate in the subject's cells and does not integrate into or otherwise interact with the subject cells' native genetic material.

Although beremagene geperpavec is tested for sterility, a risk of transmission of infectious agents exists. Healthcare professionals administering Vyjuvek must, therefore, monitor patients for signs and symptoms of infections after treatment and treat appropriately, if needed.

Long-term follow-up

Patients may enroll in a non-interventional multi-country study, to assess the long-term safety of beremagene geperpavec in a real-life clinical setting.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been conducted with Vyjuvek. Interactions with topical medicinal products have not been investigated in clinical trials. Other topical medicinal products should not be concomitantly administered with Vyjuvek.

The safety of immunisation with live viral vaccines during or following Vyjuvek treatment has not been studied. There is no data to suggest that Vyjuvek may interfere with the body's ability to appropriately respond to a live virus vaccine.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of beremagene geperpavec in pregnant women. Animal studies are insufficient with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

The use of Vyjuvek is not recommended during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether beremagene geperpavec is transferred into human milk.

A risk to the newborns/infants cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Vyjuvek therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

No nonclinical or clinical studies have been performed to evaluate the effect of beremagene geperpavec on fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Vyjuvek has no or negligible influence on the ability to drive or use machines.

4.8 Undesirable effects

Unless otherwise stated, the frequencies of adverse reactions are based on all causal adverse event frequencies identified in 31 patients exposed to beremagene geperpavec during a median duration of 25 weeks in the Phase 3 randomised, intra-subject placebo-controlled study. See section 5.1 for information on the main characteristics of patients in clinical trial.

Summary of the safety profile

The age of the subjects ranged from 1 to 44 years (mean age 17 years). Of the 31 subjects, 19 (61%) were paediatric subjects (less than 17 years of age), and 11 (36%) were females. Each subject received weekly cutaneous application of beremagene geperpavec at one or more wound sites and placebo at a matching wound site as an intra-subject comparator. The median duration of exposure to beremagene geperpavec was 25 weeks. There were no discontinuations due to adverse reactions.

The reported adverse drug reaction possibly related to Vyjuvek was erythema.

Tabulated list of adverse reactions

In the following table, adverse reactions are listed by MedDRA system organ class and preferred term. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

The frequency of adverse reactions is defined as follows: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

Table 3 lists the adverse drug reaction possibly related to Vyjuvek.

Table 1 Adverse Reactions

System organ class	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Erythema

Paediatric population

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

Frequency, type and severity of adverse reactions in children are thought to be the same as in adults. Vyjuvek was also studied in an open-label extension study of 47 subjects, including 2 subjects less than 1 year of age. Median duration of exposure in the open-label extension was over 18 months. No new safety signals were identified.

Immunogenicity

There was minimal evidence of systemic vector exposure after cutaneous application of Vyjuvek. Antibodies against the viral vector (HSV-1) and transgene protein (COL7) were evaluated in a subset of subjects in the randomised, intra-subject placebo-controlled clinical study. A total of 64% of evaluated subjects (14/22) were anti-HSV-1 antibody positive at baseline. Six of the 8 anti-HSV-1 seronegative subjects seroconverted by week 26 following treatment with Vyjuvek. For subjects with available matched baseline and end-of-study serum samples, anti-drug antibodies (ADAs) to COL7 were detected in 72% (13/18) of subjects treated with Vyjuvek for up to 26 weeks. Neutralizing immunity was not observed at first or repeated Vyjuvek exposure.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions **via the national reporting system listed in Appendix V***.

4.9 Overdose

No case of overdose of Vyjuvek has been reported. Symptomatic and supportive treatment, as deemed necessary by the treating healthcare professional, is advised in case of overdose.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Preparations for the treatment of wounds and ulcers, cicatrizants, ATC code: D03AX16

Mechanism of action

Beremagene geperpavec is a redosable gene therapy based on an engineered, replication-defective herpes simplex virus 1 (HSV-1) encoded with COL7A1 gene, addressing the underlying genetic cause of Dystrophic Epidermolysis Bullosa. The HSV-1 vector belongs to the human herpes virus (HHV) family of double-stranded DNA viruses and enters cells via interactions between viral glycoproteins present on the virion envelope and widely expressed cell surface determinants such as 3-O heparan sulphate, herpes virus entry mediator (HVEM), and nectins. Beremagene geperpavec is replication-defective and has been engineered to further reduce cytotoxicity. Upon cutaneous application to the wounds, beremagene geperpavec can transduce both keratinocytes and fibroblasts. Following entry of beremagene geperpavec into the cells, the vector genome is deposited in the nucleus without integrating into, or otherwise disrupting, host cell DNA. Once in the nucleus, transcription of the encoded human COL7A1 is initiated. The resulting transcripts allow for production and secretion of COL7 by the cell in its mature form. These COL7 molecules arrange themselves into long, thin bundles that form anchoring fibrils. Repeated topical application of B-VEC results in full-length COL7 protein expression, from keratinocytes and fibroblasts, and normalised anchoring fibril formation. The anchoring fibrils hold the epidermis and dermis together and are essential for maintaining the integrity of the skin.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of Vyjuvek in subjects one year of age and older with DEB with mutation(s) in the COL7A1 gene was evaluated in a randomised controlled trial. All study subjects had DEB with genetically confirmed mutation(s) in the COL7A1 gene. Two comparable wounds in each subject were selected and randomised to receive either cutaneous application of beremagene geperpavec or placebo (gel only) weekly for 26 weeks. The total maximum weekly dose was defined based on age category.

The study enrolled 31 subjects (20 males and 11 females), including 30 subjects with autosomal recessive DEB and one subject with autosomal dominant DEB. The size of the beremagene geperpavec-treated primary wounds ranged from 2 to 57 cm², with 74% of wounds < 20 cm² and 19% from 20 to < 40 cm². The size of the placebo gel-treated wounds ranged from 2 to 52 cm², with 71% of wounds < 20 cm² and 26% from 20 to < 40 cm². The largest size secondary wound treated was ≥130cm². The mean age of the subjects was 17 years (1 year to 44 years), including 61% paediatric subjects (n=19, age 1 to < 17 years) and 9.7% subjects less than 3 years. Sixty-four percent of subjects were White; 19% were Asian, and the remainder were American Indian or Alaska Native.

Efficacy was assessed on the basis of improved wound healing defined as the difference in the proportion of complete (100%) wound closure at 24 weeks confirmed at two consecutive study visits 2 weeks apart, assessed at weeks 22 and 24 or at weeks 24 and 26, between the beremagene geperpavec-treated and the placebo gel-treated wounds. Efficacy was also assessed by the difference in the proportion of complete wound closure assessed at weeks 8 and 10 or at both weeks 10 and 12 between the beremagene geperpavec-treated and the placebo gel-treated wounds. Complete (wound healing was defined as 100% wound closure from the exact wound area selected at baseline, specified as skin re-epithelialization without drainage, evaluated at two consecutive visits two weeks apart. The efficacy results are summarised in Table 4.

Table 2 Primary end point and key secondary end point*

Wound Closure Assessment Timepoints	Primary Wounds Exposed to beremagene geperpavec (N=31)	Primary Wounds Exposed to Placebo (N=31)	Absolute Difference (95% CI)	p value
Primary end point: complete wound healing at 6 months†‡	20.9 (67)	6.7 (22)	46 (24-68)	0.002
Key secondary end point: complete wound healing at 3months‡	21.9 (71)	6.1 (20)	51 (29-73)	<0.001

Table 2 Primary end point and key secondary end point*

Wound Closure Assessment Timepoints	Primary Wounds Exposed to beremagene geperpavec (N=31)	Primary Wounds Exposed to Placebo (N=31)	Absolute Difference (95% CI)	p value
-------------------------------------	--	--	------------------------------	---------

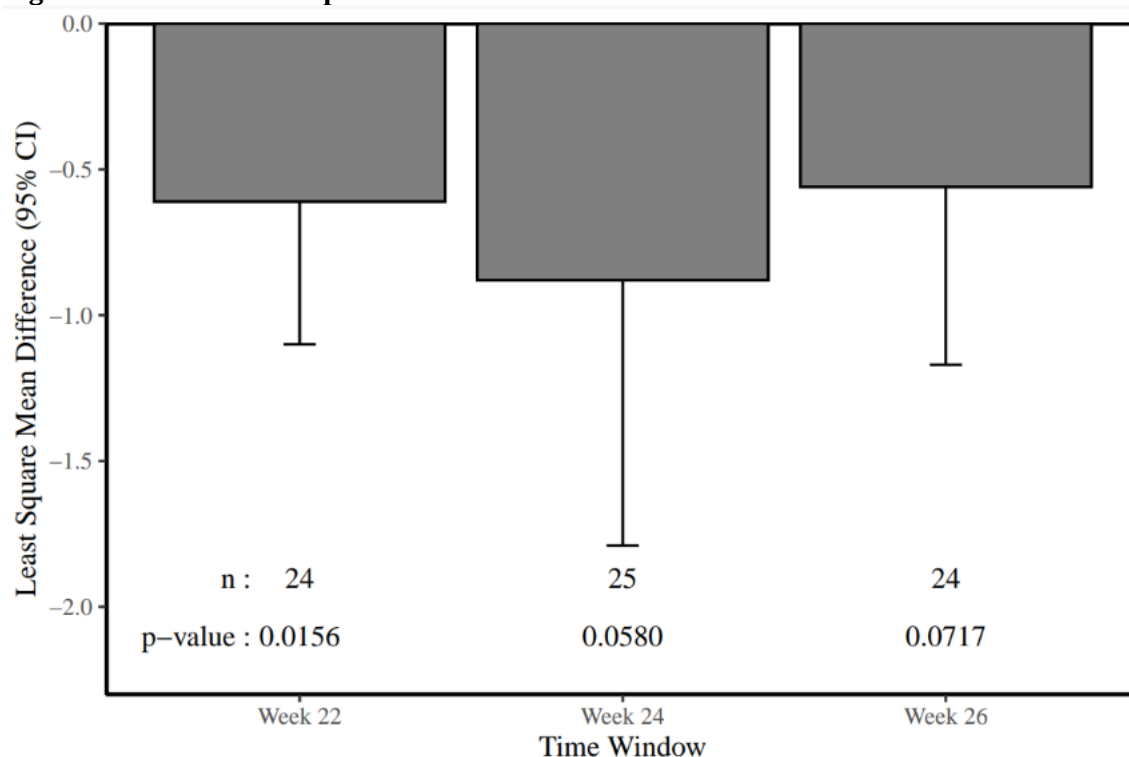
*The primary and key secondary end points were analysed in the intention-to-treat population.

Multiple-imputation methods were used to account for missing data. Fractional counts are due to the multiple-imputation procedure used for analysis. Hypothesis testing was performed with the use of exact McNemar's test.

†Primary wounds were assessed at weeks 22 and 24 or weeks 24 and 26.

‡Primary wounds were assessed at weeks 8 and 10 or weeks 10 and 12

Pain severity during wound dressing, as assessed by visual analogue score (VAS) for subjects aged 6 and older, was also evaluated as a secondary endpoint. A consistent trend toward decreased pain in favour of beremagene geperpavec was observed across weeks 22 ($p=0.02$), 24 ($p=0.06$), and 26 ($p=0.07$).

Figure 4 Difference in pain score on VAS

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with beremagene geperpavec in one or more subsets of the paediatric population in dystrophic epidermolysis bullosa (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Distribution

In the confirmatory trial, systemic exposure assessments were conducted at weekly clinical site visits via quantification of beremagene geperpavec genomes in blood and urine samples (vector shedding) using a validated qPCR assay. All blood samples and all but one urine sample collected throughout the study were below the limit of detection/quantification for all subjects, indicating no significant systemic exposure of the subjects to the vector.

Clinical pharmacokinetics and shedding

GLP biodistribution and vector shedding studies were supportive and indicated a lack of systemic exposure after localised, cutaneous administration of beremagene geperpavec.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data revealed no special hazard for humans based on conventional studies of single and repeated dose administration in GLP toxicology studies.

Animal developmental and reproductive toxicity studies have not been conducted.

Carcinogenesis, mutagenesis, impairment of fertility

No studies have been conducted to evaluate the effects of beremagene geperpavec on carcinogenesis, mutagenesis, or impairment of fertility.

Environmental Risk Assessment

In the confirmatory trial, potential environmental exposure assessments were conducted at weekly clinical site visits via quantification of beremagene geperpavec genomes in skin swabs, and bandage samples (vector shedding) using a validated qPCR assay, and detection of infectious viral particles in skin swabs (infectivity) using a validated plaque titer assay.

A majority of wound dressings (67.7%) contained detectable vector genomes. A very small number of skin swabs (2.4%) contained detectable vector genomes. However, no extracellular infectious particles were detected on the skin surface of any subject at any timepoint tested, suggestive of localised containment and efficient transduction of the cutaneous wounds after topical beremagene geperpavec application.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Suspension

Glycerol
Sodium Chloride
Sodium Phosphate Dibasic
Potassium Chloride
Potassium Phosphate Monobasic

Gel

Hydroxypropyl Methylcellulose
Tromethamine
Sodium Chloride
Sodium Phosphate Dibasic
Potassium Phosphate Monobasic

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

Unopened frozen vials

2 years.

After thawing

Once thawed, the medicinal product should not be re-frozen.

After mixing

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 168 hours (7 days) at 2 to 8°C. Additionally, it may be kept frozen (<-15°C to -25°C) for up to 6 weeks. Allow product to thaw before application.

6.4 Special precautions for storage

Transport frozen ($< -20^{\circ}\text{C}$) to site of preparation. Store frozen at -15°C to -25°C

If a freezer is not available, the carton(s) containing the suspension and gel vials may be stored in a refrigerator (2°C to 8°C) for up to 1 month.

Keep the vials in the outer carton prior to mixing in order to protect from light.

For storage condition of the frozen gel, see section 6.3.

For storage conditions after thawing and mixing of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Each carton of Vyjuvek contains one single-dose vial of suspension and one single-dose vial of gel.

Suspension

1 mL extractable volume containing 5×10^9 PFU/mL in a single-use, single-dose vial with a green cap.

Gel

1.5 mL fill volume in a separate single-use, single-dose vial with a blue cap.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product

This medicine contains genetically modified organisms (see sections 4.2 and 4.4). During preparation, administration, and disposal, appropriate precautions must be taken. Personal protective equipment (e.g., gloves) should be worn when handling Vyjuvek.

Healthcare professionals or carers who are pregnant should not administer Vyjuvek and should not come into direct contact with treated wounds, or all material that has been in contact with treated wounds (see section 4.2).

Preparation prior to administration

Follow the steps below for Vyjuvek preparation.

Each carton contains 1 vial of suspension and a vial of gel for single use only.

Before use, frozen vials must be removed from the carton and left at room temperature. Once the vials are thawed, they cannot be re-frozen. Gently invert the beremagene geperpavec vial 4-5 times to mix the contents.

Using an aseptic technique, transfer 1 mL of thawed suspension using a 3 mL syringe and needle (e.g., 16G or 18G) into the thawed gel vial. Without removing the needle from the gel vial but with the bevel of the needle above the liquid, remove 1 mL of air from the gel vial and only then remove the syringe and needle and discard them.

Place an alcohol pad on the gel vial stopper and shake the vial vigorously by hand for at least 10 seconds.

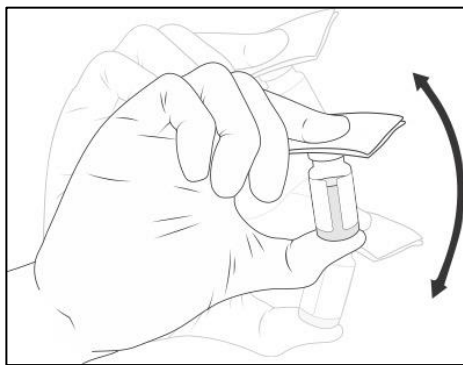


Figure 5. Mixing the vial by hand

Connect a new needle (e.g., 16G or 18G) to a 1 mL syringe and slowly withdraw 0.5 mL of Vyjuvek. Do not invert the vial to withdraw the Vyjuvek syringe.

Without removing the needle from the vial, lift the bevel of the needle above the Vyjuvek and disconnect the syringe, leaving the needle within the vial stopper. An air pocket may form, this is normal. Gently manipulate the plunger up and down to remove the air pocket. Cap the syringe and set aside.

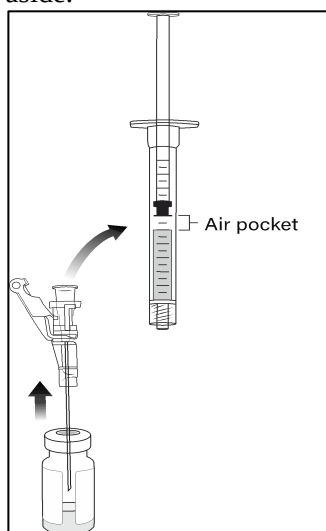


Figure 6. Showing the air pocket

Obtain the next 1 mL syringe and connect it to the needle in the gel vial stopper and withdraw 0.5 mL of Vyjuvek.

Repeat as applicable based, on the patient's age.

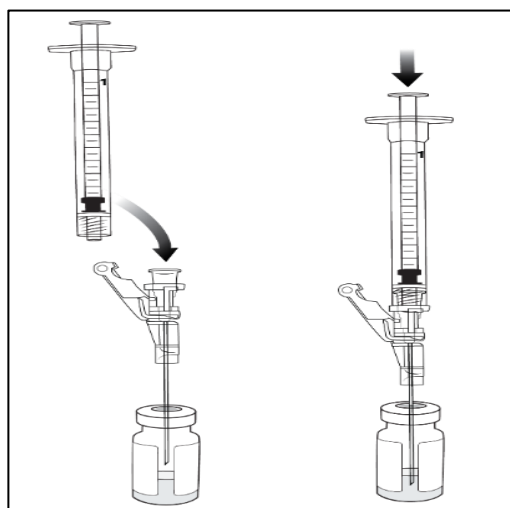


Figure 7. Attaching additional administration syringe to gel vial

Place a sealable plastic bag with Vyjuvek syringes into an appropriate insulated tertiary container at 2°C to 8°C for transport from the preparation site to the site of administration.

Measures to take in case of accidental exposure

In case of accidental exposure local guidance for pharmaceutical waste must be followed.

All surfaces that may have come in contact with beremagene geperpavec must be cleaned and all spills must be disinfected with a virucidal agent such as 70% isopropyl alcohol, 6% hydrogen peroxide or <0.4% ammonium chloride.

In the event of an accidental exposure through a splash to the eyes or mucous membranes, flush with clean water for at least 5 minutes.

In the event of exposure to intact skin or needlestick injury, clean the affected area thoroughly with soap and water and/or a disinfectant.

Precautions to be taken for the disposal of the medicinal product

Any unused medicinal product or waste material (e.g., vial, syringe, needle, cleaning materials) that may have come in contact with Vyjuvek should be disposed of in compliance with local guidance for pharmaceutical waste.

Disinfect bandages from the first dressing change with a virucidal agent, such as 70% isopropyl alcohol, 6% hydrogen peroxide or <0.4% ammonium chloride, and dispose of the disinfected bandages in a separate sealed plastic bag in household waste.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Krystal Biotech Netherlands, B.V.
Atrium Gebouw
Strawinskylaan 3051
Amsterdam 1077 ZX
Netherlands

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/0/00/000/000

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

ANNEX II

- A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE
SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR
BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY
AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE
MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO
THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL
PRODUCT**

**A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND
MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Krystal Biotech, Inc.
2100 Wharton Street,
Suite 701
Pittsburgh, PA 15203 USA

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

ProPharma Group The Netherlands B.V.
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
The Netherlands

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

**C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING
AUTHORISATION**

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in Article 9 of Regulation (EC) No 507/2006 and, accordingly, the marketing authorisation holder (MAH) shall submit PSURs every 6 months.

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

**D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND
EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Vyjuvek 5×10⁹ Plaque Forming Units (PFU)/mL suspension and gel for gel
beremagene geperpavec

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each carton contains one single-dose vial of 1 mL extractable volume of 5×10⁹ PFU of beremagene geperpavec and one single-dose vial of 1.5 mL of excipient gel.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients in suspension: glycerol, sodium chloride, sodium phosphate dibasic, potassium chloride, potassium phosphate monobasic.

excipients in gel: hydroxypropyl methylcellulose in a solution of tromethamine, sodium chloride, sodium phosphate dibasic, potassium phosphate monobasic.

See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Suspension and gel for gel

1 single-dose suspension vial

1 single-dose gel vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Cutaneous use.

Suspension must be mixed with gel before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Transport frozen (<-20°C) to site of preparation. Store frozen at -15°C to -25°C. If a freezer is not available, the carton(s) containing the suspension and gel vials may be stored in a refrigerator (2°C to 8°C) for up to 1 month.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

This medicine contains genetically modified organisms.
Dispose of in compliance with the local guidance for pharmaceutical waste.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Krystal Biotech Netherlands, B.V.
Atrium Gebouw
Strawinskylaan 3051
Amsterdam 1077 ZX
Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/0/00/000/000

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS VIAL LABEL (SUSPENSION)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION
--

Vyjuvek 5×10⁹ PFU/mL
beremagene geperpavec
Cutaneous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT
--

Single-use , 1 mL

6. OTHER

Mix with gel before use.

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS VIAL LABEL (GEL)
--

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION
--

Gel
Cutaneous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT
--

Single-use
1.5 mL

6. OTHER

Mix with suspension

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Vyjuvek 5×10⁹ Plaque Forming Units (PFU)/mL suspension and gel for cutaneous use beremagene geperpavec

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your healthcare professional (HCP).

If you get any side effects, talk to your healthcare professional. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Vyjuvek is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Vyjuvek
3. How Vyjuvek is given
4. Possible side effects
5. How Vyjuvek is stored
6. Contents of the pack and other information

1 What Vyjuvek is and what it is used for

What is Vyjuvek

Vyjuvek is a viral gene therapy. It contains the active substance beremagene geperpavec, a genetically modified herpes simplex virus type-1 (HSV-1) encoding human COL7.

What Vyjuvek is used for

Vyjuvek is used to treat wounds in patients with a rare genetic disorder called dystrophic epidermolysis bullosa (DEB), which primarily affects the skin, from birth. DEB is caused by a faulty gene that affects the production of a protein (COL7) which glues the skin layers together. If this protein is missing or does not function appropriately, the layers of the skin will not join properly. This makes the skin very fragile and likely to blister easily.

How Vyjuvek works

Vyjuvek has been altered to make the herpes simplex virus harmless to the patient, and to contain working copies of the faulty gene found in patients with DEB. The medicine delivers these working copies of the gene into the cells of the wound to help the skin heal.

2 What you need to know before you are given Vyjuvek

You must not be given Vyjuvek:

- if you are allergic to beremagene geperpavec or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions

Talk to your healthcare professional (HCP) before you are administered Vyjuvek

Squamous cell carcinoma

People who have DEB are more likely to develop a type of skin cancer called squamous cell carcinoma (SCC). Vyjuvek should not be applied to wounds with a confirmed or suspected diagnosis

of squamous cell carcinoma. Vyjuvek may still be applied to other wounds in people who develop squamous cell carcinoma elsewhere on their bodies.

Avoid accidental contact with Vyjuvek to yourself and others

- Avoid direct contact with treated wounds (e.g., touching or scratching) and dressings of treated wounds for approximately 24 hours following treatment.
- Wear protective gloves when administering Vyjuvek and assisting with changing wound dressings and handling their disposal.

Accidental contact with Vyjuvek

In the event of an accidental exposure through a splash to the eyes or mucous membranes, flush with clean water for at least 5 minutes.

In the event of exposure to intact skin, clean the affected area thoroughly with soap and water and/or a disinfectant.

Other medicines and Vyjuvek

Tell your healthcare professional (HCP) if you are taking, have recently taken, or might take any other medicines.

There is no information on how Vyjuvek could react with other medicines or ointments applied to your wounds. Do not apply other medicinal skin cutaneous products to your wounds along with Vyjuvek.

If you have any further questions on the use of this medicine with other medicines, ask your HCP.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

Individuals who are pregnant should not prepare or administer Vyjuvek and should avoid direct contact with the administration sites, or dressings.

If you are pregnant or breast-feeding, think you might be pregnant, or are planning to have a baby, ask your healthcare professional (HCP) for advice before being treated with Vyjuvek.

The effects of this medicine on pregnancy and the unborn child are not known. The use of Vyjuvek is not recommended while you are pregnant.

Vyjuvek has not been studied in breast-feeding women. It is not known whether it passes into breast milk. Ask your HCP whether you should stop breast-feeding after receiving Vyjuvek. They will then help you decide whether to stop breast-feeding, or whether to stop taking Vyjuvek, taking into account the benefit of breast-feeding to the baby and the benefit of Vyjuvek to you.

Driving and using machines

Vyjuvek is expected to have little to no effect on the ability to drive or use machines.

3 How Vyjuvek is given to you

Who can give Vyjuvek

Vyjuvek is administered once a week by a healthcare professional (HCP) either in a clinical setting or in the home setting.

If self-administration is deemed appropriate by the healthcare professional, trained patients or caregivers may also apply the medicinal product .

Individuals who are pregnant should not prepare or administer Vyjuvek and should avoid direct contact with the administration sites, or dressings.

Dose

For children less than 3 years, the recommended total maximum weekly dose is up to 1 mL of Vyjuvek (2×10^9 [2 billion] PFU).

For children aged 3 years and over and adults, the recommended total maximum weekly dose is up to 2 mL of Vyjuvek (4×10^9 [4 billion] PFU).

How it is given

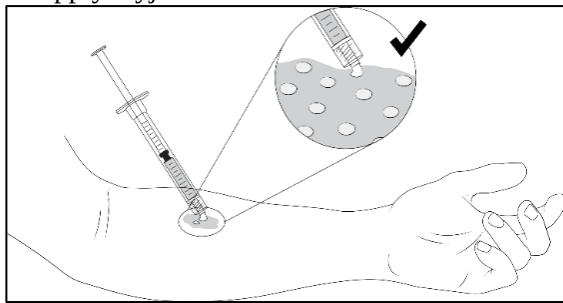
Vyjuvek is mixed with gel before it is applied to the wound. The gel does not contain any medicine and is simply used to aid application by making Vyjuvek thicker.

Administration

Wear protective gloves when administering Vyjuvek and assisting with changing wound dressings and handling their disposal.

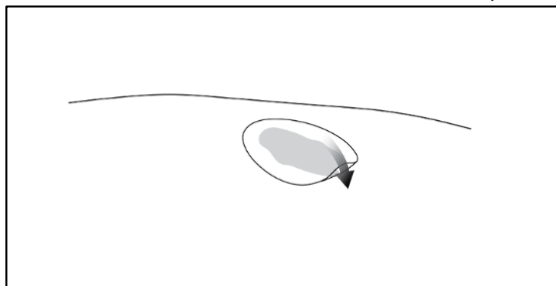
1. Gently clean the wound before applying Vyjuvek.
 - Remove any medicinal products and ointments at the wound area.
2. Get the syringe ready for the application.
 - Prime the syringe by pulling the plunger of the syringe down then gently pushing the plunger upwards.
 - A small droplet of Vyjuvek should form at the tip of the syringe.

3. Apply Vyjuvek to the selected wound.



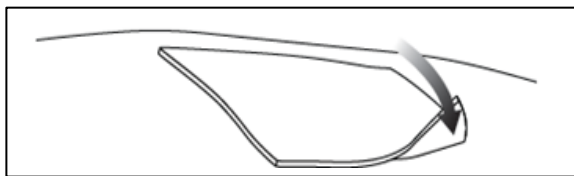
- The quantity applied may vary as the wound decreases or increases in size.
- The medicine should be applied to the selected wound in small droplets spaced evenly within the wound, approximately 1cm-by-1cm apart [the width of a staple].
- The resulting droplet pattern should loosely resemble a grid.
- Avoid touching the skin with the syringe.

4. Cover the wound with a non-absorbent, water-repellent (hydrophobic) dressing.



- The dressing should be cut to a size slightly larger than the wound or larger based on patient preference.
- Once the Vyjuvek droplets are covered by the dressing, a thin even layer will form.

5. Cover the non-absorbent, water repellent dressing with the standard dressing



- The standard dressing should be cut to a size larger than the non-absorbent, water repellent (hydrophobic) dressing then placed over the hydrophobic dressing

6. Leave the dressing on after treatment for approximately 24 hours.
Avoid touching or scratching treated wound areas or dressings.

Following the first dressing change, your routine care may resume.

Changing and disposing of wound dressings

Wear protective gloves when assisting with changing wound dressings and handling their disposal.

Wearing gloves, disinfect used dressings with an anti-viral agent, such as 70% isopropyl alcohol, 6% hydrogen peroxide, or an agent containing less than 0.4% ammonium chloride.

Then dispose of the disinfected bandages in a separate sealed plastic bag in household waste.

Length of treatment with Vyjuvek

The medicine will continue to be given until the wounds are closed. If previously treated wounds re-open, the medicine will be applied again. It may not be possible to apply Vyjuvek to all wounds at each treatment.

If you are given more Vyjuvek than you should have

There is limited clinical experience with overdose of Vyjuvek. In case of overdose, your healthcare professional (HCP) will treat the symptoms as necessary.

If you miss a dose of Vyjuvek

If a dose is missed, Vyjuvek will be given as soon as possible, and weekly treatments will continue.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your healthcare professional (HCP).

4 Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Common (may affect up to 1 in 10 people)

- Reddening of the skin

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your healthcare professional (HCP). This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V.^{*} By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5 How Vyjuvek is stored

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

The following information is for healthcare professionals who will store, prepare, and give the medicine (including patients/caregivers).

The vials can be stored in a freezer at -15°C to -25°C. If a freezer is not available, it can be refrigerated at 2°C to 8°C for up to 1 month. Store in the original carton to protect from light.

Do not re-freeze after thawing.

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 168 hours (7 days) at 2 to 8°C. Additionally, it may be kept frozen (<-15°C to -25°C) for up to 6 weeks. Allow product to thaw before application.

Place the Vyjuvek syringes into a sealable plastic bag. Place that bag into an appropriate insulated container at 2°C to 8°C for transport from the preparation site to the site of administration e.g., home setting.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton after 'EXP'.

6 Contents of the pack and other information

What Vyjuvek contains

- The active substance is beremagene geperpavec. One single-dose vial contains 5×10^9 (5 billion) PFU of beremagene geperpavec suspension in 1 mL.
- The other ingredients are:
 - Suspension: sodium phosphate dibasic, potassium chloride, potassium phosphate monobasic, sodium chloride and glycerol.
 - Gel: hydroxypropyl methylcellulose, tromethamine, potassium phosphate monobasic, sodium chloride, sodium phosphate dibasic.

What Vyjuvek looks like and contents of the pack

Suspension

Opalescent yellow to colourless suspension following thaw from its frozen state. It is supplied in a single-use vial with a green cap containing 1 mL.

Gel

Clear viscous solution, following thaw from its frozen state. It is supplied in a single-use vial with a blue cap containing 1.5 mL volume.

Each carton will contain one vial of suspension and one vial of gel.

Marketing Authorisation Holder

Krystal Biotech Netherlands, B.V.
Atrium Gebouw
Strawinskylaan 3051
Amsterdam 1077 ZX
Netherlands

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: <http://www.ema.europa.eu>. There are also links to other websites about rare diseases and treatments.

The following information is intended for healthcare professionals and caregivers who will be administering Vyjuvek:

Refer to the Summary of Product Characteristics (SmPC) before using.

Precautions to be taken when handling or administering the medicinal product

- Avoid direct contact with treated wounds (e.g., touching or scratching) and dressings of treated wounds for approximately 24 hours following treatment.
- Wash hands and wear protective gloves when assisting patients with changing wound dressings and handling the disposal.
- Bandages should be disinfected following the first dressing change with a virucidal agent, such as 70% isopropyl alcohol, 6% hydrogen peroxide or <0.4% ammonium chloride, and dispose of the disinfected bandages in a separate sealed plastic bag in household waste.
- Any unused medicinal product or waste material (e.g., vial, syringe, needle, cleaning materials) that may have come in contact with Vyjuvek should be disposed of in compliance with local guidance for pharmaceutical waste.
- In the event of an accidental exposure through the splash to the eyes or mucous membranes, flush with clean water for at least 5 minutes.
- In the event of an accidental cutaneous exposure rinse with soap and water.

Individuals who are pregnant should not prepare or administer Vyjuvek and should avoid direct contact with the Vyjuvek cutaneous administration sites, or dressings.

Recommended Dose and Schedule

Vyjuvek is dosed weekly with maximum doses per age group.

It may not be possible to apply Vyjuvek to all wounds at each treatment visit. Continue weekly Vyjuvek treatment to the previously treated wounds until they are closed before selecting a new wound to treat.

For patients less than 3 years, the weekly dose is up to 2×10^9 (2 billion) PFU of Vyjuvek (total administration volume 1 mL).

For patients aged 3 years and older, the weekly dose is up to 4×10^9 (4 billion) PFU of Vyjuvek (total administration volume 2 mL).

本品は、栄養障害型表皮水疱症の根本原因である遺伝子異常を改善するために、完全長ヒト VII 型コラーゲン遺伝子を患者皮膚に直接送達し、機能を有する VII 型コラーゲタンパク質を発現させることを目的として創製された単純ヘルペスウイルス I 型を基本骨格に持つ非増殖性かつ非組み込み型のウイルスベクター製品である。

先天性表皮水疱症を適応とする医薬品として、デキサメタゾンの副腎皮質ホルモン製剤、プレドニゾロン、ベタメタゾン、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム又はメチルプレドニゾロンの合成副腎皮質ホルモン剤、栄養障害型表皮水疱症及び接合部型表皮水疱症を適応とする再生医療等製品として、ヒト（自己）表皮由来細胞シート（販売名：ジェイス（承認番号：21900FZX0039001））が承認されているものの、いずれも本品とは化学構造及び薬理作用が異なることから、本品の製造販売承認申請時点における同種同効品は存在しないと判断した。

承認番号	
販売開始	

ウイルスベクター製品
ベレマゲン ゲペルパベク
再生医療等製品 **バイジュベック[®]ゲル**
Vyjuvek[®] Gel

最適使用推進ガイドライン対象品目

1. 警告

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

2. 禁忌・禁止

- 2.1 再使用禁止
2.2 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 形状、構造、成分、分量又は本質

3.1 成分

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

製剤（1バイアル表示量1mL^{注1)}）

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

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

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

HPMCゲル（1バイアル表示量1.5mL^{注2)}）

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

注2) 注射吸引時の損失を考慮し、1バイアルから1.5mLを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

3.2 性状

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

4. 効能、効果又は性能

栄養障害型表皮水疱症

5. 効能、効果又は性能に関連する注意

本品は栄養障害型表皮水疱症と確定診断された患者にのみ使用すること。

6. 用法及び用量又は使用方法

通常、週1回、本品の液滴を約1cm×1cmの格子状になるように皮膚創傷部に滴下塗布する。創傷面積1cm²あたりの投与量は2×10⁹PFU（10μL）を目安とする。

本品の1週あたりの最大用量及び最大液量は、下表に従い年齢に基づき算出する。

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

注) 製剤とHPMCゲルを混合した後の液量

7. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

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

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本品の投与にあたっては、疾病の治療における本品の必要性和ともに、本品の有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又は代諾者に文書をもって説明し、同意を得てから本品を投与すること。
- 8.2 本品の調製から投与までの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供する調製及び投与手順マニュアルを参照すること。
- 8.3 本品の在宅投与は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又は患者家族が適切に使用可能と判断した場合にのみ適用すること。本品を処方する際には、使用方法等の教育を十分に実施した後、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、患者又は患者家族に対し、本品の投与により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、在宅投与後何らかの異常が認められた場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、トレーニングを受けた患者又は患者家族による投与の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。
- 8.4 本品は動物由来の原材料を使用して製造されている。動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、本品の投与に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 扁平上皮癌の患者

本品の悪性腫瘍への影響は明らかではないため、扁平上

皮膚が確定診断された又は疑われる創傷への投与は避けること。

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

6ヵ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用・不具合

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

11.2 その他の副作用

	1%以上～10%未満
皮膚および皮下組織障害	紅斑、創部出血

14. 適用上の注意

14.1 調製時の注意

- 14.1.1 本品を取り扱う際（調製、投与又は廃棄物の処理等）には保護手袋を着用し、接触を避けること。
- 14.1.2 凍結された製剤バイアル1本及びHPMCゲルバイアル1本を室温で解凍し、速やかに混合すること。
- 14.1.3 解凍した製剤バイアル及びHPMCゲルバイアルは再凍結しないこと。
- 14.1.4 調製後、投与用シリンジに充填した本品は、 $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ で保存し、6週間以内に投与すること。

14.2 投与時の注意

- 14.2.1 投与用シリンジに充填された本品は室温で解凍してから使用すること。
- 14.2.2 本品を投与した後、非固着性の疎水性被覆材及び包帯で投与部位を24時間覆うこと。投与24時間後に疎水性被覆材及び包帯を取り外し、包帯で投与部位を覆うこと。
- 14.2.3 使用後の本品の残液、並びに使用済みのバイアル及び投与用シリンジ等は、感染性廃棄物として、各医療機関の手順又は製造販売業者が提供する投与手順マニュアルに従って密封等を行い、適切に廃棄すること。
- 14.2.4 誤って眼に入った場合には、直ちに水で洗い流すこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.2 非臨床使用に基づく情報

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

16. 体内動態

16.1 分布¹⁾

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

16.2 排出¹⁾

栄養障害型表皮水疱症患者25例の創傷部位に本品 $1.6\times 10^9\sim 3.2\times 10^9\text{PFU/週}$ を26週間、週1回塗布したときの尿検体中の本品のベクターDNA濃度は、26週間（1例は24週）時点で、1例で低濃度（ $3.15\times 10^4\text{copies/mL}$ ）であったことを除き、検出限界値未満であった。投与1週間後の皮膚スワブ検体及び投与24時間後に採取した創傷被覆材スワブ検体中の本品のベクターDNAをqPCRにより定量した結果、皮膚スワブ2,069検体のうち50検体で $10^2\sim 10^7\text{copies/qPCR reaction}$ 、創傷被覆材スワブ713検体のうち483検体で $10^2\sim 10^8\text{copies/qPCR reaction}$ であったが、それ以外の検体では検出限界値未満であった（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅲ相比較試験（B-VEC-03試験）^{1,2)}

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

B-VEC-03試験における1創傷あたりの本品の用量

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

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

B-VEC-03試験における1週あたりの最大用量

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

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

本品初回投与後6ヵ月における完全治癒した一次創傷の割合

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

欠測例については、多重補完法を用いた。

^{*1}: 有意水準両側5%、McNemar検定

安全性について、有害事象は18/31例（58.1%）に認められた。

17. 1. 2 海外第Ⅲ相試験（B-VEC-EX-02試験）³⁾

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

B-VEC-EX-02試験における1創傷あたりの本品の用量

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

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

B-VEC-EX-02試験における1週あたりの最大用量

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

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

継続患者における一次創傷の完全閉鎖^{注1)}率の推移

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

^{*1}: 各試験での初回投与からの期間

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

17. 1. 3 国内第Ⅲ相試験（B-VEC-EX-02-JP試験）⁴⁾

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

たりの最大用量を超えないこととされた。

B-VEC-EX-02-JP試験における1週あたりの最大用量

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

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

安全性について、有害事象は4/5例（80.0%）に認められた。

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

18. 原理・メカニズム

18. 1 作用機序

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

19. 貯蔵方法及び有効期間等

19. 1 貯蔵方法

	条件
製剤	凍結（-15℃以下）
HPMCゲル	凍結（-15℃以下）

19. 2 有効期間

	期間
製剤	36ヵ月
HPMCゲル	36ヵ月

21. 承認条件及び期限

21. 1 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に製造販売後調査等を実施すること。
21. 2 栄養障害型表皮水疱症に関する十分な知識・経験を持つ医師のもと、有害事象の管理等の適切な対応がなされる体制下で、本品の使用方法等に係る知識を十分に習得した者が本品を使用するよう必要な措置を講ずること。
21. 3 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）」に基づき承認された第一種使用規程を遵守して本品を用いるよう、その使用規程の周知等、必要な措置を講ずること。

22. 主要文献

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

23. 文献請求先及び問い合わせ先

Freyr Life Sciences株式会社
神奈川県横浜市中区南仲通 4 丁目43
電話番号：045-382-1196

24. 製造販売業者等

24.1 選任外国製造再生医療等製品製造販売業者

Freyr Life Sciences株式会社
神奈川県横浜市中区南仲通 4 丁目43

24.2 外国製造再生医療等製品特例承認取得者

Krystal Biotech, Inc. (米国)

目次

1.	効能、効果又は性能欄.....	3
1.1	効能、効果又は性能.....	3
1.2	効能、効果又は性能の設定根拠.....	3
2.	効能、効果又は性能に関連する注意欄.....	3
2.1	効能、効果又は性能に関連する注意.....	3
2.2	効能、効果又は性能に関連する注意の設定根拠.....	3
3.	用法及び用量又は使用方法欄.....	3
3.1	用法及び用量又は使用方法.....	3
3.2	用法及び用量又は使用方法の設定根拠.....	4
4.	用法及び用量又は使用方法に関連する注意欄.....	4
4.1	用法及び用量又は使用方法に関連する注意.....	4
4.2	用法及び用量又は使用方法に関連する注意の設定根拠.....	4

略語・略号一覧

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
HSV-1	Herpes Simplex Virus Type 1	単純ヘルペスウイルス 1 型
PFU	Plaque forming unit	プラーク形成単位

1. 効能、効果又は性能欄

1.1 効能、効果又は性能

栄養障害型表皮水疱症

1.2 効能、効果又は性能の設定根拠

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

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

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

2. 効能、効果又は性能に関連する注意欄

2.1 効能、効果又は性能に関連する注意

本品は栄養障害型表皮水疱症と確定診断された患者にのみ使用すること。

2.2 効能、効果又は性能に関連する注意の設定根拠

B-VEC の臨床試験に参加したすべての栄養障害型表皮水疱症患者は、遺伝子検査により、VII 型コラーゲン $\alpha 1$ 鎖（*COL7A1*）遺伝子の変異が確認されている。そのため、B-VEC のベネフィットが期待できる適切な患者を選択するために、効能、効果又は性能に関連する注意の項において「本品は栄養障害型表皮水疱症と確定診断された患者にのみ使用すること。」を注意喚起することとした。

3. 用法及び用量又は使用方法欄

3.1 用法及び用量又は使用方法

通常、週 1 回、本品の液滴を約 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 μ L）を目安とする。

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

年齢	1 週あたりの最大用量 (プラーク形成単位：PFU)	1 週あたりの最大液量 (mL) 注)
----	-------------------------------	------------------------

3 歳未満	2×10^9	1
3 歳以上	4×10^9	2

注) 製剤と HPMC ゲルを混合した後の液量

3.2 用法及び用量又は使用方法の設定根拠

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

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

各液滴の平均容量は約 10 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。

4. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意欄

4.1 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

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

4.2 用法及び用量又は使用方法に関連する注意の設定根拠

審査の過程で、医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ設定した。

目次

1.	警告欄.....	3
2.	禁忌・禁止欄.....	3
8.	重要な基本的注意欄.....	3
9.	特定の背景を有する患者に関する注意欄.....	5
9.1	合併症・既往歴等のある患者欄.....	5
9.5	妊婦欄.....	5
9.6	授乳婦欄.....	5
9.7	小児等欄.....	5
11.	副作用・不具合欄.....	6
14.	適用上の注意欄.....	7
15.	その他の注意欄.....	8

略語・略号一覧

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
HSV-1	Herpes Simplex Virus Type 1	単純ヘルペスウイルス 1 型

1. 警告欄

1. 警告

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

1. 警告の設定根拠

審査の過程で、医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ、警告を上記のとおりとした。

2. 禁忌・禁止欄

2. 禁忌・禁止

2.1 再使用禁止

2.2 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 禁忌・禁止の設定根拠

2.1 本品は再凍結できず、調製後 6 週間（ $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ で保存）以内に使用する必要があるため、また、残液の再使用を禁止するために設定した。

2.2 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は、本品投与により過敏症が発現する可能性があるため設定した。

8. 重要な基本的注意欄

8. 重要な基本的注意

8.1 本品の投与にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、本品の有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又は代諾者に文書をもって説明し、同意を得てから本品を投与すること。

8.2 本品の調製から投与までの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供する調製及び投与手順マニュアルを参照すること。

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

8.4 本品は動物由来の原材料を使用して製造されている。動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを

完全に排除することはできないため、本品の投与に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。

8. 重要な基本的注意の設定根拠

8.1 本品は主成分であるヒト VII 型コラーゲン（COL7）を発現する非増殖性遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス 1 型（HSV-1）を含むウイルスベクター製品であり、本品の有効性及び安全性その他の適正な使用のために必要な事項について、本品を使用する患者又は代諾者に対して文書をもって説明し、同意を得た後に投与すべきであるため設定した。

8.2 審査の過程で、医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ設定した。

8.3 審査の過程で、医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ設定した。

8.4 本品は製造工程で動物由来の原材料を使用しており、感染症伝播のリスクを完全に排除することはできず、本品投与前に臨床上の必要性を十分に検討する必要があるため設定した。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意欄

9.1 合併症・既往歴等のある患者欄

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 扁平上皮癌の患者

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者の設定根拠

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

9.5 妊婦欄

9.5 妊婦

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

9.5 妊婦の設定根拠

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

9.6 授乳婦欄

9.6 授乳婦

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

9.6 授乳婦の設定根拠

授乳中の患者に対する使用経験がないことから設定した。

9.7 小児等欄

9.7 小児等

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。

9.7 小児等の設定根拠

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

11. 副作用・不具合欄

11. 副作用・不具合

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

11.2 その他の副作用

	1%以上～10%未満
皮膚および皮下組織障害	紅斑、創部出血

11. 副作用・不具合の設定根拠

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

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

14. 適用上の注意欄

14. 適用上の注意

14.1 調製時の注意

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

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

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

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

14.2 投与時の注意

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

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

14.2.3 使用後の本品の残液、並びに使用済みのバイアル及び投与用シリンジ等は、感染性廃棄物として、各医療機関の手順又は製造販売業者が提供する投与手順マニュアルに従って密封等を行い、適切に廃棄すること。

14.2.4 誤って眼に入った場合には、直ちに水で洗い流すこと。

14. 適用上の注意の設定根拠

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

15. その他の注意欄

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本品の主成分であるヒト VII 型コラーゲン（COL7）を発現する非増殖性遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス 1 型（HSV-1）については、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（カルタヘナ法）」に基づき承認された第一種使用規程が定められていることから、本品の使用にあたっては第一種使用規程を遵守する必要があることに留意すること。

15.1.2 本品の投与後に抗 HSV-1 抗体及び抗 COL7 抗体の産生が認められている。

15.1.3 本品投与後、患者の被覆材等に本ウイルスベクターが含まれる。本品投与後に被覆材等に触れた場合には、手指衛生を実施するよう、患者又は患者家族に指導すること。

15.2 非臨床使用に基づく情報

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

15. その他の注意の設定根拠

15.1.1 本品は、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成 15 年法律第 97 号）（カルタヘナ法）」に基づき承認された第一種使用規程が定められている。そのため、本品の使用にあたっては、承認された第一種使用規程を遵守する必要があることを注意喚起するために設定した。

15.1.2 臨床試験において、本品の免疫介在性有害事象は認められなかったが、安全性及び有効性に関連しない抗 HSV-1 抗体及び抗 COL7 抗体の産生が認められた。そのため、免疫介在性有害事象発現のリスクがあることを注意喚起するために設定した。

15.1.3 審査の過程で、医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ設定した。

15.2.1 審査の過程で、医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ設定した。

1. 一般的名称

本品の一般的名称は、審査の過程で「ベレマゲン ゲペルパベク」に定められた。

2. 国際一般名称

WHO Drug Information, Vol. 35, No. 1, 2021 の Recommended INN: List 85 に、以下のとおり収載された。

r-INN : beremagene geperpavec

	thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy- <i>P</i> -thioguanilyl-(3'→5')-2'-deoxy- <i>P</i> -thioadenilyl-(3'→5')-2'-deoxy- <i>P</i> -thioguanilyl-(3'→5')-2'-deoxy- <i>P</i> -thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy- <i>P</i> -thioguanilyl-(3'→5')-2'-deoxy- <i>P</i> -thioadenilyl-(3'→5')-2'- <i>O</i> -(2-methoxyethyl)- <i>P</i> -thioadenilyl-(3'→5')-2'- <i>O</i> -(2-methoxyethyl)- <i>P</i> -thioguanilyl-(3'→5')-2'- <i>O</i> -(2-methoxyethyl)-5-methyl- <i>P</i> -thiouridylyl-(3'→5')-2'- <i>O</i> -(2-methoxyethyl)- <i>P</i> -thioguanilyl-(3'→5')-2'- <i>O</i> -(2-methoxyethyl)-5-methylcytidine
bépirovirsén	<i>tout-P-ambo</i> -2'- <i>O</i> -(2-méthoxyéthyl)- <i>P</i> -thioguanilyl-(3'→5')-2'- <i>O</i> -(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl- <i>P</i> -thiocytidylyl-(3'→5')-2'- <i>O</i> -(2-méthoxyéthyl)- <i>P</i> -thioadénylyl-(3'→5')-2'- <i>O</i> -(2-méthoxyéthyl)- <i>P</i> -thioguanilyl-(3'→5')-2'- <i>O</i> -(2-méthoxyéthyl)- <i>P</i> -thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy- <i>P</i> -thioguanilyl-(3'→5')-2'-désoxy- <i>P</i> -thioguanilyl-(3'→5')- <i>P</i> -thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy- <i>P</i> -thioguanilyl-(3'→5')-2'-désoxy- <i>P</i> -thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy- <i>P</i> -thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy- <i>P</i> -thioguanilyl-(3'→5')-2'-désoxy-5-méthyl- <i>P</i> -thiocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy- <i>P</i> -thioguanilyl-(3'→5')-2'-désoxy- <i>P</i> -thioadénylyl-(3'→5')-2'- <i>O</i> -(2-méthoxyéthyl)- <i>P</i> -thioadénylyl-(3'→5')-2'- <i>O</i> -(2-méthoxyéthyl)- <i>P</i> -thioguanilyl-(3'→5')-2'- <i>O</i> -(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl- <i>P</i> -thiouridylyl-(3'→5')-2'- <i>O</i> -(2-méthoxyéthyl)- <i>P</i> -thioguanilyl-(3'→5')-2'- <i>O</i> -(2-méthoxyéthyl)-5-méthylcytidine
bepirovirsén	<i>todo-P-ambo</i> -2'- <i>O</i> -(2-metoxietil)- <i>P</i> -tioguanilil-(3'→5')-5-metil-2'- <i>O</i> -(2-metoxietil)- <i>P</i> -tiocitidilil-(3'→5')-2'- <i>O</i> -(2-metoxietil)- <i>P</i> -tioadenilil-(3'→5')-2'- <i>O</i> -(2-metoxietil)- <i>P</i> -tioguanilil-(3'→5')-2'- <i>O</i> -(2-metoxietil)- <i>P</i> -tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi- <i>P</i> -tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi- <i>P</i> -tioguanilil-(3'→5')- <i>P</i> -tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi- <i>P</i> -tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi- <i>P</i> -tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi- <i>P</i> -tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi- <i>P</i> -tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil- <i>P</i> -tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi- <i>P</i> -tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi- <i>P</i> -tioadenilil-(3'→5')-2'- <i>O</i> -(2-metoxietil)- <i>P</i> -tioadenilil-(3'→5')-2'- <i>O</i> -(2-metoxietil)- <i>P</i> -tioguanilil-(3'→5')-5-metil-2'- <i>O</i> -(2-metoxietil)- <i>P</i> -tiouridilil-(3'→5')-2'- <i>O</i> -(2-metoxietil)- <i>P</i> -tioguanilil-(3'→5')-2'- <i>O</i> -(2-metoxietil)-5-metilcitidina
	C ₂₃₀ H ₃₀₉ N ₈₈ O ₁₁₅ P ₁₉ S ₁₉
	(3'→5') $\underline{\text{G}}=\underline{\text{C}}=\underline{\text{A}}=\underline{\text{G}}=\underline{\text{A}}=\underline{\text{d}}[\text{G}=\text{G}=\text{T}=\text{G}=\text{A}=\text{G}=\text{C}=\text{G}=\text{A}=\underline{\text{A}}=\underline{\text{G}}=\underline{\text{U}}=\underline{\text{G}}=\underline{\text{C}}$
	<u>Legend</u> d : 2'-deoxynucleotides $\begin{array}{c} \text{S} \\ \text{O}^- \\ \text{P} \\ \text{-sp-} \end{array}$
	X : 2'- <i>O</i> -(2-methoxyethyl)nucleotide
	C, C, U : 5-methylnucleotide

beremagenum geperpavecum #
beremagene geperpavec

A replication-defective herpes simplex virus encoding human collagen type VII alpha 1 chain (COL7A1).

	A recombinant replication-defective, non-integrating herpes simplex virus-1 (HSV-1) (KOS strain) encoding two copies of human collagen type VII alpha 1 chain (COL7A1), inserted into the immediate early (IE) infected cell protein 4 (ICP4) gene regions after deletion of both copies of ICP4 genes, under the control of the human cytomegalovirus (hCMV) immediate early promoter and bovine growth hormone polyadenylation signal (bGHpA). The infected cell protein 22 (ICP22) gene is also deleted.
béremagène géperpavec	Un virus herpès simplex à réplication défectueuse codant pour la chaîne du collagène humain de type VII alpha 1 (COL7A1). Un virus recombinant de l'herpès simplex-1 (HSV-1) (souche KOS), non intégrateur et à défaut de réplication, codant pour deux copies de la chaîne du collagène humain de type VII alpha 1 (COL7A1), insérées dans les régions du gène de la protéine d'infection cellulaire précoce 4 (ICP4) après délétion des deux copies des gènes ICP4, sous le contrôle du promoteur précoce immédiat du cytomégalovirus humain (hCMV) et du signal de polyadénylation de l'hormone de croissance bovine (bGHpA). Le gène de la protéine d'infection cellulaire précoce 22 (ICP22) est également supprimé.
beremagén geperpavec	Un virus herpes simplex deficiente para replicación que codifica para la cadena de colágeno humano de tipo VII alfa 1 (COL7A1). Un virus herpes simplex -1 (HSV-1) (cepa KOS) recombinante, no integrativo y deficiente en replicación, que codifica dos copias de la cadena de colágeno humano de tipo VII alfa 1 (COL7A1), insertadas en las regiones del gen de la proteína de infección celular inmediatamente temprana 4 (ICP4) tras la delección de las dos copias de genes ICP4, bajo el control del promotor inmediatamente temprano del citomegalovirus humano (hCMV) y la señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina (bGHpA). El gen de la proteína de infección celular 22 (ICP22) está también delecionado.
cagrilintidum cagrilintide	$N^{2,1}$-[N-(19-carboxynonadecanoyl)-L-γ-glutamyl]-[N¹⁴>E, V¹⁷>R, A²⁵>P, S²⁸>P, S²⁹>P, Y³⁷>P]-human amylin (islet amyloid polypeptide, IAPP, diabetes-associated peptide, DAP, insulinoma amyloid peptide, INN: <i>amlintide</i>), (35-40)-disulfide
cagrilintide	$N^{2,1}$-[N-(19-carboxynonadécanoyl)-L-γ-glutamyl]-[N¹⁴>E, V¹⁷>R, A²⁵>P, S²⁸>P, S²⁹>P, Y³⁷>P]-amyline humaine (polypeptide amyloïde des îlots, IAPP, peptide associé au diabète, DAP, polypeptide amyloïde de l'insulinome, DCI: <i>amlintide</i>), (35-40)-disulfure
cagrilintida	$N^{2,1}$-[N-(19-carboxinonadecanoil)-L-γ-glutamyl]-[N¹⁴>E, V¹⁷>R, A²⁵>P, S²⁸>P, S²⁹>P, Y³⁷>P]-amilina humana (polipéptido amiloide de los islotes, IAPP, péptido asociado a la diabetes, DAP, polipéptido amiloide insulinoma, DCI: <i>amlintida</i>), (35-40)-disulfuro

該当資料はない。

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

[illegible]

3.2.S.2.5					評価
3.2.S.2.5		-	-	-	評価
3.2.S.2.5		-	-	-	評価
3.2.S.2.5		-	-	-	評価
3.2.S.2.5		-	-	-	評価
3.2.S.2.5		-	-	-	評価
3.2.S.2.5		-	-	-	評価
3.2.S.2.5		-	-	-	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	-	-	-	評価
3.2.S.2.6		-	-	-	評価
3.2.S.2.6		-	-	-	評価
3.2.S.2.6		-	-	-	評価
3.2.S.2.6		-	-	-	評価
3.2.S.2.6		-	-	-	評価
3.2.S.2.6		-	-	-	評価
3.2.S.2.6		-	-	-	評価
3.2.S.2.6		-	-	-	評価
3.2.S.2.6		-	-	-	評価
3.2.S.2.6		-	-	-	評価
3.2.S.2.6		-	-	-	評価
3.2.S.2.6		-	-	-	評価
3.2.S.2.6		-	-	-	評価
3.2.S.3	特性（Beremagene geperpavec、Krystal Biotech, Inc.）				
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	-	-	-	評価
3.2.S.3.1		-	-	-	評価
3.2.S.3.1		-	-	-	評価
3.2.S.3.1		-	-	-	評価
3.2.S.3.1		-	-	-	評価
3.2.S.3.1		-	-	-	評価
3.2.S.3.1		-	-	-	評価
3.2.S.3.1		-	-	-	評価
3.2.S.3.1		-	-	-	評価
3.2.S.3.1		-	-	-	評価
3.2.S.3.1		-	-	-	評価
3.2.S.3.1		-	-	-	評価
3.2.S.3.1		-	-	-	評価
3.2.S.3.2	Impurities	-	-	-	評価
3.2.S.4	原薬の管理（Beremagene geperpavec、Krystal Biotech, Inc.）				
3.2.S.4.1	Specifications	-	-	-	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	-	-	-	評価
3.2.S.4.4	Batch Analyses	-	-	-	評価

3.2.S.4.5	Justification of Specification	-	-	-	評価
3.2.S.5	標準品又は標準物質 (Beremagene geperpavec、Krystal Biotech, Inc.)				
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	-	-	-	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系 (Beremagene geperpavec、Krystal Biotech, Inc.)				
3.2.S.6	Container Closure System				評価
3.2.S.6		-	-	-	評価
3.2.S.7	安定性 (Beremagene geperpavec、Krystal Biotech, Inc.)				
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	-	-	-	評価
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	-	-	-	評価
3.2.S.7.3	Stability Data	-	-	-	評価
3.2.P	製剤 (バイジュベック、ゲル剤)				
3.2.P.1	製剤及び処方 (バイジュベック、ゲル剤)				
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	-	-	-	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯 (バイジュベック、ゲル剤)				
3.2.P.2.1	Components of Drug Product	-	-	-	評価
3.2.P.2.2	Final Drug Product	-	-	-	評価
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	-	-	-	評価
3.2.P.2.3		-	-	-	評価
3.2.P.2.3		-	-	-	評価
3.2.P.2.3		-	-	-	評価
3.2.P.2.3		-	-	-	評価
3.2.P.2.3		-	-	-	評価
3.2.P.2.4	Container Closure System	-	-	-	評価
3.2.P.2.4		-	-	-	評価
3.2.P.2.5	Micobiological Attributes	-	-	-	評価
3.2.P.2.6	Compatability	-	-	-	評価
3.2.P.2.6		-	-	-	評価
3.2.P.3	製造 (バイジュベック、ゲル剤)				
3.2.P.3.1	Manufacturer	-	-	-	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula	-	-	-	評価
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls (flows)	-	-	-	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	-	-	-	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	-	-	-	評価
3.2.P.3.5		-	-	-	評価
3.2.P.3.5					評価
3.2.P.3.5		-	-	-	評価
3.2.P.3.5		-	-	-	評価
3.2.P.3.5		-	-	-	評価
3.2.P.4	添加剤の管理 (バイジュベック、ゲル剤)				

3.2.P.4.1	Specifications		-	-	-	評価
3.2.P.4.1	Specifications		-	-	-	評価
3.2.P.4.2	Analytical Procedures		-	-	-	評価
3.2.P.4.2	Analytical Procedures		-	-	-	評価
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures		-	-	-	評価
3.2.P.4.3			-	-	-	評価
3.2.P.4.3			-	-	-	評価
3.2.P.4.3			-	-	-	評価
3.2.P.4.3			-	-	-	評価
3.2.P.4.3			-	-	-	評価
3.2.P.4.3			-	-	-	評価
3.2.P.4.3			-	-	-	評価
3.2.P.4.3			-	-	-	評価
3.2.P.4.3			-	-	-	評価
3.2.P.4.3			-	-	-	評価
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures		-	-	-	評価
3.2.P.4.4	Justification of Specification		-	-	-	評価
3.2.P.4.4	Justification of Specification		-	-	-	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin		-	-	-	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin		-	-	-	評価
3.2.P.5	製剤の管理（バイジュベック、ゲル剤）					
3.2.P.5.1	Specifications		-	-	-	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures		-	-	-	評価
3.2.P.5.2			-	-	-	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures		-	-	-	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses		-	-	-	評価
3.2.P.5.4			-	-	-	評価
3.2.P.5.4			-	-	-	評価
3.2.P.5.4			-	-	-	評価
3.2.P.5.4			-	-	-	評価
3.2.P.5.4			-	-	-	評価
3.2.P.5.4			-	-	-	評価
3.2.P.5.4			-	-	-	評価
3.2.P.5.4			-	-	-	評価
3.2.P.5.4			-	-	-	評価
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities		-	-	-	評価
3.2.P.5.6	Justification of Specification		-	-	-	評価
3.2.P.6	標準品及び標準物質（バイジュベック、ゲル剤）					
3.2.P.6	Reference Standards or Materials		-	-	-	評価
3.2.P.6			-	-	-	評価
3.2.P.6			-	-	-	評価
3.2.P.6			-	-	-	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系（バイジュベック、ゲル剤）					
3.2.P.7	Container Closure System		-	-	-	評価

[illegible]

3.2.A.3		-	-	-	評価
3.2.A.3		-	-	-	評価
3.2.A.3	3.2.A.3.	-	-	-	評価
3.2.A.3		-	-	-	評価
3.2.A.3		-	-	-	評価
3.2.A.3		-	-	-	評価
3.2.A.3		-	-	-	評価
3.2.R	各極の要求資料				
-	該当資料なし	-	-	-	
3.3	参考文献				
3.3.1	PROVEAN web server: a tool to predict the functional effect of amino acid substitutions and indels	Choi Y, Chan AP.	海外	Bioinformatics. 2015 Aug 15;31(16):2745-7.	
3.3.2	CONTINUED PROCESS VERIFICATION AN INDUSTRY POSITION PAPER WITH EXAMPLE PLAN	CONNECT COLLABORATE ACCELERATE	海外	BioPhorum Operations Group Ltd. 2014	
3.3.3	BEST PRACTICES GUIDE FOR EVALUATING LEACHABLES RISK FROM POLYMERIC SINGLE-USE SYSTEMS USED IN BIOPHARMACEUTICAL MANUFACTURING	CONNECT COLLABORATE ACCELERATE	海外	BioPhorum Operations Group Ltd. 2021	
3.3.4	Standardized Extractables Testing Protocol for Single-Use Systems in Biomanufacturing	Ding. W, Madsen G, Mahajan E, et al.	海外	PHARMACEUTICAL ENGINEERING NOVEMBER/DECEMBER 2014 VOL 34, NO 6	
3.3.5	Linear scalability of virus production in the integrity® iCELLis® single-use fixed-bed bioreactors from bench to industrial scale	Knowles S, Drugmand JC, Vertommen N, et al.	海外	BMC Proceedings 2013, 7(Suppl 6):P60	
3.3.6	Structural analysis of herpes simplex virus by optical super-resolution imaging	Laine RF, Albecka A, van de Linde S, et al.	海外	Nat Commun. 2015 Jan 22;6:5980.	
3.3.7	Identifying and Controlling CPPs and CMAs	Little TA	海外	BioPharm International. 2018 Mar 1; Vol 31 Issue 3: 38-43	
3.3.8	Dynamic light scattering: an introduction in 30 minutes	Malvern Panalytical	海外	—	
3.3.9	The FoldX web server: an online force field	Schymkowitz J, Borg J, Stricher F, et al.	海外	Nucleic Acids Res . 2005 Jul 1;33(Web Server issue):W382-8.	
3.3.10	The COL7A1 mutation database	Wertheim-Tysarowska K, Sobczyńska-Tomaszewska A, Kowalewski C, et al.	海外	Hum Mutat. 2012 Feb;33(2):327-31.	

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

添付資料 番号	タ イ ト ル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
4	第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書						
4.2	試験報告書						
4.2.1	薬理試験						
4.2.1.1	効力を裏付ける試験						
4.2.1.1.1	Non-GLP In Vitro Proof-of-Concept Assessment of KB103 in Normal and RDEB Cell Culture Models ()	-			海外	-	評価
4.2.1.1.2	Non-GLP in vivo Proof-of-Concept Assessments of KB103 in BALB/c Mice ()	-			海外	-	評価
4.2.1.1.2	Non-GLP in vivo Proof-of-Concept Assessments of KB103 in COL7 Hypomorphic and Heterozygous Mice ()	-			海外	-	評価
4.2.1.2	副次的薬理試験						
4.2.1.2.1	In vivo Comparison of COL7 Expression from Topical KB103 Compounded in or HPMC ()	-			海外	-	評価
4.2.1.2.2	Preclinical In Vivo Comparison of Efficacy and Safety of B-VEC GMP and Batches ()	-			海外	-	評価
4.2.1.2.3	Short-term In Vivo Comparison of Expression and Safety of Topical B-VEC Formulated in Different Concentrations of Gel Excipient ()	-			海外	-	評価
4.2.1.2.4	Short-Term In Vivo Evaluation of KB103 Topical Formulations in BALB/c Mice ()	-			海外	-	評価
4.2.1.3	安全性薬理試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	
4.2.2	薬物動態試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	
4.2.3	毒性試験						
4.2.3.1	単回投与毒性試験						
4.2.3.1.1	Single-Dose Toxicity Study of KB103 Following Intravenous Injection in Mice ()	-			海外	-	評価
4.2.3.1.2	A Single Dose Biodistribution and Toxicity Study Following Topical Administration of KB103 in Female Mice ()	-			海外	-	評価
4.2.3.2	反復投与毒性試験						
4.2.3.2.1	Repeat Dose Toxicity and Biodistribution Study of KB103 Following Intradermal Administration in Mice ()	-			海外	-	評価
4.2.3.3	遺伝毒性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	
4.2.3.4	がん原性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	
4.2.3.5	生殖発生毒性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	
4.2.3.6	局所刺激性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	
4.2.3.7	その他の毒性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	
4.3							

4.3.1	Characterization of JAK2 V617F (1849 G > T) mutation in cervical cancer related to human papillomavirus and sexually transmitted infections.	Abdolmaleki M, Sohrabi A.	-	-	海外	J Cancer Prev. 2018;23(2):82-86.	
4.3.2	Macrophages direct cancer cells through a LOXL2-mediated metastatic cascade in pancreatic ductal adenocarcinoma.	Alonso-Nocelo M, Ruiz-Cañ as L, Sancho P, et al.	-	-	海外	Gut. 2023 Feb;72(2):345-359.	
4.3.3	Cytoplasmic expression of type VII collagen is related to prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma	Baba Y, Iyama K, Honda S, et al.	-	-	海外	Oncology. 2006;71(3-4):221-8.	
4.3.4	Somatic mutations in collagens are associated with a distinct tumor environment and overall survival in gastric cancer	Brodsky AS, Khurana J, Guo KS, et al.	-	-	海外	BMC Cancer. 2022 Feb 4;22(1):139.	
4.3.5	Herpes simplex virus-infected squamous cell carcinoma: a case report	Brown SH, States VAR, Afghan AK, et al.	-	-	海外	BMC Infect Dis. 2022 Jan 4;22(1):25.	
4.3.6	Human endotrophin as a driver of malignant tumor growth.	Bu D, Crewe C, Kusminski CM, et al.	-	-	海外	JCI Insight. 2019 Mar 21;5(9):e125094.	
4.3.7	Sexually transmitted infections and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis.	Caini S, Gandini S, Dudas M, et al.	-	-	海外	Cancer Epidemiol. 2014;38(4):329-338.	
4.3.8	ANTXR1, a stem cell-enriched functional biomarker, connects collagen signaling to cancer stem-like cells and metastasis in breast cancer.	Chen D, Bhat-Nakshatri P, Goswami C, et al.	-	-	海外	Cancer Res. 2013 Sep 15;73(18):5821-33.	
4.3.9	Viral infections and colorectal cancer: a systematic review of epidemiological studies.	Chen H, Chen X-Z, Waterboer T, et al.	-	-	海外	Int J Cancer. 2015;137(1):12-24.	
4.3.10	HSV-1 ICP27 targets the TBK1-activated STING signalsome to inhibit virus-induced type I IFN expression.	Christensen MH, Jensen SB, Miettinen JJ, et al.	-	-	海外	EMBO J. 2016 Jul 1;35(13):1385-99.	
4.3.11	Herpesvirus infection and cervical anaplasia: a seroepidemiological study.	Choi NW, Shettigara PT, Abu-Zeid HA, et al.	-	-	海外	Int J Cancer. 1977 Feb 15;19(2):167-71.	
4.3.12	Identification of cancer biomarkers of prognostic value using specific gene regulatory networks (GRN): a novel role of RAD51AP1 for ovarian and lung cancers.	Chudasama D, Bo V, Hall M, et al.	-	-	海外	Carcinogenesis. 2018 Mar 8;39(3):407-417.	
4.3.13	Type VII collagen: the anchoring fibril protein at fault in dystrophic epidermolysis bullosa	Chung HJ, Uitto J.	-	-	海外	Dermatol Clin. 2010 Jan;28(1):93-105.	
4.3.14	The Initiator Methionine tRNA Drives Secretion of Type II Collagen from Stromal Fibroblasts to Promote Tumor Growth and Angiogenesis.	Clarke CJ, Berg TJ, Birch J, et al.	-	-	海外	Curr Biol. 2016 Mar 21;26(6):755-65.	
4.3.15	Epidermolysis Bullosa-Associated Squamous Cell Carcinoma: From Pathogenesis to Therapeutic Perspectives.	Condorelli AG, Dellambra E, Logli E, et al.	-	-	海外	Int J Mol Sci. 2019 Nov 14;20(22):5707.	
4.3.16	Human herpes simplex-1 and papillomavirus type 16 homologous DNA sequences in normal, potentially malignant and malignant oral mucosa.	Cox M, Maitland N, Scully C.	-	-	海外	Eur J Cancer B Oral Oncol. 1993 Jul;29B(3):215-9.	
4.3.17	Collagen type VII $\alpha 1$ chain: A promising prognostic and immune infiltration biomarker of pancreatic cancer	Ding C, Yu Z, Li X, et al.	-	-	海外	Oncol Lett. 2023 Jan 5;25(2):77.	
4.3.18	Public assessment report - Imlygic [internet]. Amsterdam: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2015 Oct 22.	European Medicines Agency.	-	-	海外	Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imlygic-epar-public-assessment-report_en.pdf	
4.3.19	Interpreting stress responses during routine toxicity studies: a review of the biology, impact, and assessment	Everds NE, Snyder PW, Bailey KL, et al.	-	-	海外	Toxicol Pathol. 2013;41(4):560-614.	
4.3.20	Urothelial bladder carcinoma and viral infections: different association with human polyomaviruses and papillomaviruses.	Fioriti D, Pietropaolo V, Dal Forno S, et al.	-	-	海外	Int J Immunopathol Pharmacol. 2003 Sep-Dec;16(3):283-8.	
4.3.21	Sexually transmitted infections and risk of epithelial ovarian cancer: results from the Nurses' Health Studies.	Fortner RT, Terry KL, Bender N, et al.	-	-	海外	Br J Cancer. 2019;120(8):855-860.	
4.3.22	A hypomorphic mouse model of dystrophic epidermolysis bullosa reveals mechanisms of disease and response to fibroblast therapy.	Fritsch A, Loeckermann S, Kern JS, et al.	-	-	海外	J Clin Invest. 2008;118(5):1669-1679.	
4.3.23	Dominant-negative effects of COL7A1 mutations can be rescued by controlled overexpression of normal collagen VII.	Fritsch A, Spassov S, Elfert S, et al.	-	-	海外	J Biol Chem. 2009 Oct 30;284(44):30248-56.	

4.3.24	Identification of m6A-related genes and m6A RNA methylation regulators in pancreatic cancer and their association with survival	Geng Y, Guan R, Hong W, et al.	-	-	海外	Ann Transl Med. 2020 Mar;8(6):387.	
4.3.25	Reaction patterns of herpes simplex virus type 1 and type 2 proteins with sera of patients with uterine cervical carcinoma and matched controls.	Gilman SC, Docherty JJ, Clarke A, et al.	-	-	海外	Cancer Res. 1980 Dec;40(12):4640-7.	
4.3.26	Detection of human papillomavirus genotypes, herpes simplex, varicella zoster and cytomegalovirus in breast cancer patients	Golrokh Mofrad M, Sadigh ZA, Ainechi S, et al.	-	-	海外	Virol J. 2021 Jan 22;18(1):25.	
4.3.27	Divergence in distribution and prognostic significance of major basement components in laryngeal carcinomas	Hagedorn HG, Sauer U, Schleicher ED, et al.	-	-	海外	Int J Oncol. 2001 May;18(5):1045-51.	
4.3.28	Defective basement membrane in laryngeal carcinomas with heterogeneous loss of distinct components	Hagedorn H, Schreiner M, Wiest I, et al.	-	-	海外	Hum Pathol. 1998 May;29(5):447-54.	
4.3.29	Prognostic aspects of the loss of epithelial basement membrane components in preinvasive and invasive laryngeal carcinomas	Hagedorn HG, Tübel J, Wiest I, et al.	-	-	海外	Anticancer Res. 1998 Jan-Feb;18(1A):201-7.	
4.3.30	Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility.	Has C, Bauer JW, Bodemer C, et al.	-	-	海外	Br J Dermatol. 2020 Oct;183(4):614-627.	
4.3.31	BP180-specific IgG is associated with skin adverse events, therapy response, and overall survival in non-small cell lung cancer patients treated with checkpoint inhibitors	Hasan Ali O, Bomze D, Ring SS, et al.	-	-	海外	J Am Acad Dermatol. 2020 Apr;82(4):854-861.	
4.3.32	CTHRC1 induces non-small cell lung cancer (NSCLC) invasion through upregulating MMP-7/MMP-9.	He W, Zhang H, Wang Y, et al.	-	-	海外	BMC Cancer. 2018 Apr 10;18(1):400.	
4.3.33	Profiles of overall survival-related gene expression-based risk signature and their prognostic implications in clear cell renal cell carcinoma	He Z, Deng T, Duan X, et al.	-	-	海外	Biosci Rep. 2020 Sep 30;40(9):BSR20200492.	
4.3.34	Targeted panel sequencing of pharmacogenes and oncodrivers in colorectal cancer patients reveals genes with prognostic significance	Heczko L, Liška V, Vyčítal O, et al.	-	-	海外	Hum Genomics. 2024 Jul 19;18(1):83.	
4.3.35	Effect of long-term application of snuff and herpes simplex virus 1 on rat oral mucosa. Possible association with development of oral cancer.	Hirsch JM, Johansson SL, Thilander H, et al.	-	-	海外	IARC Sci Publ. 1984;(57):829-36.	
4.3.36	Identification and classification of differentially expressed genes in non-small cell lung cancer by expression profiling on a global human 59.620-element oligonucleotide array	Hofmann HS, Bartling B, Simm A, et al.	-	-	海外	Oncol Rep. 2006 Sep;16(3):587-95.	
4.3.37	Serum antibodies against genitourinary infectious agents in prostate cancer and benign prostate hyperplasia patients: a case-control study.	Hrbacek J, Urban M, Hamsikova E, et al.	-	-	海外	BMC Cancer. 2011 Feb 3;11:53.	
4.3.38	The motor protein KIF14 inhibits tumor growth and cancer metastasis in lung adenocarcinoma.	Hung PF, Hong TM, Hsu YC, et al.	-	-	海外	PLoS One. 2013 Apr 23;8(4):e61664.	
4.3.39	Keratinocyte-/fibroblast-targeted rescue of Col7a1-disrupted mice and generation of an exact dystrophic epidermolysis bullosa model using a human COL7A1 mutation	Ito K, Sawamura D, Goto M, et al.	-	-	海外	Am J Pathol. 2009 Dec;175(6):2508-17.	
4.3.40	Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016.	James C, Harfouche M, Welton NJ, et al.	-	-	海外	Bull World Health Organ. 2020 May 1;98(5):315-329.	
4.3.41	Prevalence of viral (HPV, EBV, HSV) infections in oral submucous fibrosis and oral cancer from India	Jalouli J, Ibrahim SO, Mehrotra R, et al.	-	-	海外	Acta Otolaryngol. 2010 Nov;130(11):1306-11.	
4.3.42	Hemidesmosomes, collagen VII, and intermediate filaments in basal cell carcinoma	Jones JC, Steinman HK, Goldsmith BA.	-	-	海外	J Invest Dermatol. 1989 Nov;93(5):662-71.	
4.3.43	From gene to disease; epidermolysis bullosa due to mutations in proteins in or around the hemidesmosome	Jonkman MF, Rulo HF, Duipmans JC.	-	-	海外	Ned Tijdschr Geneesk. 2003 Jun 7;147(23):1108-13.	
4.3.44	Overexpression of collagen triple helix repeat containing 1 (CTHRC1) is associated with tumour aggressiveness and poor prognosis in human non-small cell lung cancer.	Ke Z, He W, Lai Y, Guo X, et al.	-	-	海外	Oncotarget. 2014 Oct 15;5(19):9410-24.	
4.3.45	Clinical significance of LAMB3 and COL7A1 mRNA in esophageal squamous cell carcinoma	Kita Y, Mimori K, Tanaka F, et al.	-	-	海外	Eur J Surg Oncol. 2009 Jan;35(1):52-8.	
4.3.46	COL7A1 Expression Improves Prognosis Prediction for Patients with Clear Cell Renal Cell Carcinoma Atop of Stage	Koca D, Séraudie I, Jardillier R, et al.	-	-	海外	Cancers (Basel). 2023 May 10;15(10):2701.	
4.3.47	Prognostic significance of AP-2α/γ targets as cancer therapeutics	Kołat D, Kałuzińska Ż, Bednarek AK, et al.	-	-	海外	Sci Rep. 2022 Mar 31;12(1):5497.	

4.3.48	Distribution of type-VII collagen in xenografted human carcinomas	Köpf-Maier P, Schröter-Kermani C.	–	–	海外	Cell Tissue Res. 1993 Jun;272(3):395-405.	
4.3.49	A prognostic value of level of antiviral antibodies in the development of recurrence of bladder cancer	Kosova IV, Loran OB, Sinyakova LA, et al.	–	–	海外	Urologiia. 2018 Dec;(6):86-94.	
4.3.50	Demonstration of HSV-I antigen in patients with oral cancer by immunofluorescence and immunoperoxidase techniques.	Kumari TV, Vasudevan DM, Ankathil R, et al.	–	–	海外	J Exp Pathol. 1987 Winter;3(1):75-86.	
4.3.51	Herpes simplex virus-based vectors.	Lachmann RH.	–	–	海外	Int J Exp Path. 2004;85(4):177-190.	
4.3.52	Two overlapping regions within the N-terminal half of the herpes simplex virus 1 E3 ubiquitin ligase ICP0 facilitate the degradation and dissociation of PML and dissociation of Sp100 from ND10	Perusina Lanfranca M, Mostafa HH, Davido DJ.	–	–	海外	J Virol. 2013 Dec;87(24):13287-96.	
4.3.53	Type VII collagen is a normal component of epidermal basement membrane, which shows altered expression in recessive dystrophic epidermolysis bullosa	Leigh IM, Eady RA, Heagerty AH, et al.	–	–	海外	J Invest Dermatol. 1988 May;90(5):639-42.	
4.3.54	HOXA10 is overexpressed in human ovarian clear cell adenocarcinoma and correlates with poor survival.	Li B, Jin H, Yu Y, et al.	–	–	海外	Int J Gynecol Cancer. 2009 Nov;19(8):1347-52.	
4.3.55	MIR-137 suppresses growth and invasion, is downregulated in oligodendroglial tumors and targets CSE1L. Brain Pathol.	Li KK, Yang L, Pang JC, et al.	–	–	海外	2013 Jul;23(4):426-39.	
4.3.56	Seropositivity to herpes simplex virus type 2, but not type 1 is associated with cervical cancer: NHANES (1999–2014).	Li S, Wen X.	–	–	海外	BMC Cancer. 2017;17(1).	
4.3.57	Genome-wide analysis of the hypoxia-related DNA methylation-driven genes in lung adenocarcinoma progression	Li H, Tong L, Tao H, et al.	–	–	海外	Biosci Rep. 2020 Feb 28;40(2):BSR20194200.	
4.3.58	Identification of hub genes and key modules in laryngeal squamous cell carcinoma	Li H, Bo S, Guo Y, et al.	–	–	海外	Transl Cancer Res. 2024 Jul 31;13(7):3771-3782.	
4.3.59	The copy number and integration site analysis of IGF-1 transgenic goat	Lin J, Zhang Q, Zhu LQ, et al.	–	–	海外	Int J Mol Med. 2014 Sep;34(3):900-10.	
4.3.60	The correlation and role analysis of COL4A1 and COL4A2 in hepatocarcinogenesis.	Liu Y, Zhang J, Chen Y, et al.	–	–	海外	Aging (Albany NY). 2020 Jan 5;12(1):204-223.	
4.3.61	Inherited Epidermolysis Bullosa	Marinkovich M.	–	–	海外	Fitzpatrick's Dermatology.9th ed. New York: McGraw-Hill. 2019; p.1011-1035.	
4.3.62	Increased invasive behaviour in cutaneous squamous cell carcinoma with loss of basement-membrane type VII collagen	Martins VL, Vyas JJ, Chen M, et al.	–	–	海外	J Cell Sci. 2009 Jun 1;122(Pt 11):1788-99.	
4.3.63	A microinjected COL7A1-PAC vector restores synthesis of intact procollagen VII in a dystrophic epidermolysis bullosa keratinocyte cell line.	Mecklenbeck S, Compton SH, Mejía JE, et al.	–	–	海外	Hum Gene Ther. 2002 Sep 1;13(13):1655-62.	
4.3.64	MEK5 overexpression is associated with metastatic prostate cancer, and stimulates proliferation, MMP-9 expression and invasion.	Mehta PB, Jenkins BL, McCarthy L, et al.	–	–	海外	Oncogene. 2003 Mar 6;22(9):1381-9.	
4.3.65	Cellular and Viral Determinants of HSV-1 Entry and Intracellular Transport towards Nucleus of Infected Cells.	Musarrat F, Chouljenko V, Kousoulas KG.	–	–	海外	J Virol. 2021 Mar 10;95(7):e02434-20.	
4.3.66	The role of cell surface proteins gene expression in diagnosis, prognosis, and drug resistance of colorectal cancer: In silico analysis and validation.	Nazempour N, Taleqani MH, Taheri N, et al.	–	–	海外	Exp Mol Pathol. 2021 Dec;123:104688.	
4.3.67	Morphological aspects of altered basement membrane metabolism in invasive carcinomas of the breast and the larynx	Nerlich AG, Lebeau A, Hagedorn HG, et al.	–	–	海外	Anticancer Res. 1998 Sep-Oct;18(5A):3515-20.	
4.3.68	Fibroblast-derived dermal matrix drives development of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa	Ng YZ, Pourreya C, Salas-Alanis JC, et al.	–	–	海外	Cancer Res. 2012 Jul 15;72(14):3522-34.	
4.3.69	A mechanism of viral immune evasion revealed by cryo-EM analysis of the TAP transporter.	Oldham ML, Hite RK, Steffen AM, et al.	–	–	海外	Nature. 2016 Jan 28;529(7587):537-40.	
4.3.70	Fidgetin-Like 2 siRNA Enhances the Wound Healing Capability of a Surfactant Polymer Dressing	O'Rourke BP, Kramer AH, Cao LL, et al.	–	–	海外	Adv Wound Care (New Rochelle). 2019 Mar 1;8(3):91-100.	
4.3.71	Injection of genetically engineered fibroblasts corrects regenerated human epidermolysis bullosa skin tissue.	Ortiz-Urda S, Lin Q, Green CL, et al.	–	–	海外	J Clin Invest. 2003 Jan;111(2):251-5.	

4.3.72	Association of human herpes, papilloma and polyoma virus families with bladder cancer.	Panagiotakis GI, Papadogianni D, Chatzioannou MN, et al.	–	–	海外	Tumour Biol. 2013 Feb;34(1):71-9.	
4.3.73	Oral cancer induced in hamsters with herpes simplex infection and simulated snuff dipping.	Park NH, Sapp JP, Herbosa EG.	–	–	海外	Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1986 Aug;62(2):164-8.	
4.3.74	Lack of association of herpesviruses with brain tumors	Poltermann S, Schlehofer B, Steindorf K, et al.	–	–	海外	J Neurovirol. 2006 Apr;12(2):90-9.	
4.3.75	Diagnostic potential of Type VII Collagen during oral carcinogenesis	Poomsawat S, Kariya A, Nimmanon T, et al.	–	–	海外	J Appl Oral Sci. 2023 May 15;31:e20220486.	
4.3.76	High levels of type VII collagen expression in recessive dystrophic epidermolysis bullosa cutaneous squamous cell carcinoma keratinocytes increases PI3K and MAPK signalling, cell migration and invasion	Pourreyron C, Chen M, McGrath JA, et al.	–	–	海外	Br J Dermatol. 2014 Jun;170(6):1256-65.	
4.3.77	Preliminary observations regarding the expression of collagen triple helix repeat-containing 1 is an independent prognostic factor for Wilms' tumor.	Qi C, Hu Y, Yang F, et al.	–	–	海外	J. Pediatr Surg. 2016 Sep;51(9):1501-6.	
4.3.78	Absence of integrin $\alpha 3 \beta 1$ promotes the progression of HER2-driven breast cancer in vivo.	Ramovs V, Secades P, Song JY, et al.	–	–	海外	Breast Cancer Res. 2019 May 17;21(1):63.	
4.3.79	Herpes simplex virus and human cancer. III. Search for relationship of herpes simplex antibodies and cervical dysplasia and labial neoplasia.	Rotola A, Gerna G, Di Luca D, et al.	–	–	海外	Tumori. 1983 Apr 30;69(2):83-7.	
4.3.80	Herpes keratitis	Rowe AM, St Leger AJ, Jeon S, et al.	–	–	海外	Prog Retin Eye Res. 2013 Jan;32:88-101.	
4.3.81	Herpes simplex virus 1 targets IRF7 via ICP0 to limit type I IFN induction.	Shahnazaryan D, Khalil R, Wynne C, et al.	–	–	海外	Sci Rep. 2020 Dec 17;10(1):22216.	
4.3.82	Structure of basement membranes in malignant melanoma and nevocytic nevi	Schmoeckel C, Stolz W, Sakai LY, et al.	–	–	海外	J Invest Dermatol. 1989 May;92(5):663-8.	
4.3.83	CTHRC1 expression is a novel shared diagnostic and prognostic biomarker of survival in six different human cancer subtypes.	Sial N, Ahmad M, Hussain MS, et al.	–	–	海外	Sci Rep. 2021 Oct 6;11(1):19873.	
4.3.84	Immunoglobulin class of antibody to herpes simplex virus in patients with oral cancer.	Shillitoe EJ, Greenspan D, Greenspan JS, et al.	–	–	海外	Cancer. 1983 Jan 1;51(1):65-71.	
4.3.85	Multiple oncogenic viruses identified in Ocular surface squamous neoplasia in HIV-1 patients.	Simbiri KO, Murakami M, Feldman M, et al.	–	–	海外	Infect Agent Cancer. 2010 Mar 26;5:6.	
4.3.86	Parity predisposes breasts to the oncogenic action of PAPP-A and activation of the collagen receptor DDR2. Breast Cancer Res.	Slocum E, Craig A, Villanueva A, et al.	–	–	海外	2019 May 2;21(1):56.	
4.3.87	Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer.	Smith JS, Herrero R, Bosetti C, et al.	–	–	海外	J Natl Cancer Inst. 2002 Nov 6;94(21):1604-13.	
4.3.88	Type VII Collagen Replacement Therapy in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa-How Much, How Often?	South AP, Uitto J.	–	–	海外	J Invest Dermatol. 2016;136(6):1079-1081.	
4.3.89	Prevalence of neurotropic viruses in malignant glioma and their onco-modulatory potential.	Strojnjk T, Duh D, Lah TT.	–	–	海外	In Vivo. 2017;31(2):221-230.	
4.3.90	CCL2-driven inflammation increases mammary gland stromal density and cancer susceptibility in a transgenic mouse model.	Sun X, Glynn DJ, Hodson LJ, et al.	–	–	海外	Breast Cancer Res. 2017 Jan 11;19(1):4.	
4.3.91	[Is the presence of herpesviruses in cervical secretions a prognostic factor for cervical pathology in HPV-positive women?].	Szostek S, Zawilińska B, Klimek M, et al.	–	–	海外	Przegl Epidemiol. 2009;63(1):97-101.	
4.3.92	Identification of novel enriched recurrent chimeric COL7A1-UCN2 in human laryngeal cancer samples using deep sequencing	Tao Y, Gross N, Fan X, et al.	–	–	海外	BMC Cancer. 2018 Mar 2;18(1):248.	
4.3.93	Postpartum breast cancer progression is driven by semaphorin 7a-mediated invasion and survival.	Tarullo 2020	–	–	海外	Oncogene. 2020 Mar;39(13):2772-2785.	
4.3.94	Matrix metalloproteinase 9 is associated with Gleason score in prostate cancer but not with prognosis.	Trudel D, Fradet Y, Meyer F, et al.	–	–	海外	Hum Pathol. 2010 Dec;41(12):1694-701.	
4.3.95	Herpes Simplex Virus Evasion of Early Host Antiviral Responses.	Tognarelli EI, Palomino TF, Corrales N, et al.	–	–	海外	Front Cell Infect Microbiol. 2019 Apr 30;9:127.	
4.3.96	The eye in epidermolysis bullosa	Tong L, Hodgkins PR, Denyer J, et al.	–	–	海外	Br J Ophthalmol. 1999 Mar;83(3):323-6.	

4.3.97	Fibroblast Growth Factor-14 Acts as Tumor Suppressor in Lung Adenocarcinomas. Cells.	Turkowski K, Herzberg F, Günther S, et al.	-	-	海外	2020 Jul 22;9(8):1755.	
4.3.98	Molecular basis for the dystrophic forms of epidermolysis bullosa: mutations in the type VII collagen gene.	Uitto J, Christiano AM.	-	-	海外	Arch Dermatol Res. 1994;287(1):16-22.	
4.3.99	Seroepidemiological analysis and literature review of the prevalence of Epstein-Barr virus and herpesvirus infections in pediatric cases with non-Hodgkin lymphoma in Central Europe.	Vaillant V, Reiter A, Zimmermann M, et al.	-	-	海外	Pediatr Blood Cancer. 2019;66(7) e27752.	
4.3.100	Epidermolysis bullosa. II. Type VII collagen mutations and phenotype-genotype correlations in the dystrophic subtypes.	Varki R, Sadowski S, Uitto J, et al.	-	-	海外	J Med Genet. 2007 Mar;44(3):181-92.	
4.3.101	High expression of Collagen Triple Helix Repeat Containing 1 (CTHRC1) facilitates progression of oesophageal squamous cell carcinoma through MAPK/MEK/ERK/FRA-1 activation.	Wang C, Li Z, Shao F, Yang X, et al.	-	-	海外	J Exp Clin Cancer Res. 2017 Jun 23;36(1):84.	
4.3.102	Lysyl Hydroxylase 3 Localizes to Epidermal Basement Membrane and Is Reduced in Patients with Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa	Watt SA, Dayal JH, Wright S, et al.	-	-	海外	PLoS One. 2015 Sep 18;10(9):e0137639.	
4.3.103	Distribution patterns of type VII collagen in normal and malignant human tissues	Wetzels RH, Robben HC, Leigh IM, et al.	-	-	海外	Am J Pathol. 1991 Aug;139(2):451-9.	
4.3.104	Distribution patterns of type VII collagen in normal and malignant human tissues	Wetzels RH, Robben HC, Leigh IM, et al.	-	-	海外	Am J Pathol. 1991 Aug;139(2):451-9.	
4.3.105	Injection of recombinant human type VII collagen restores collagen function in dystrophic epidermolysis bullosa.	Woodley DT, Keene DR, Atha T, et al.	-	-	海外	Nat Med. 2004 Jul;10(7):693-5.	
4.3.106	Gentamicin induces functional type VII collagen in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients	Woodley DT, Cogan J, Hou Y, et al.	-	-	海外	J Clin Invest. 2017 Aug 1;127(8):3028-3038.	
4.3.107	Detection of HSV and EBV in esophageal carcinomas from a high-incidence area in Shantou China	Wu MY, Wu XY, Zhuang CX.	-	-	海外	Dis Esophagus. 2005;18(1):46-50.	
4.3.108	Integrated bioinformatics analysis of expression and gene regulation network of COL12A1 in colorectal cancer.	Wu Y, Xu Y.	-	-	海外	Cancer Med. 2020 Jul;9(13):4743-4755.	
4.3.109	Seroprevalence and coinfection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in the United States, 1988-1994.	Xu F, Schillinger JA, Sternberg MR, et al.	-	-	海外	J Infect Dis. 2002 Apr 15;185(8):1019-24.	
4.3.110	Oncogenic viruses in skull base chordomas.	Yakkioui Y, Speel E-J M, Van Overbeeke JJ, et al.	-	-	海外	World Neurosurg. 2018;112:e7-e13.	
4.3.111	The role of herpes simplex virus infection in the etiology of head and neck cancer-a Mendelian randomization study	Yan M, Xiao LY, Gosau M, et al.	-	-	海外	Front Immunol. 2024 Aug 5;15:1278327.	
4.3.112	Innate Immune Evasion of Alphaherpesvirus Tegument Proteins.	Yang L, Wang M, Cheng A, et al.	-	-	海外	Front Immunol. 2019 Sep 13;10:2196.	
4.3.113	Detection of infectious organisms in archival prostate cancer tissues.	Yow MA, Tabrizi SN, Severi G, et al.	-	-	海外	BMC Cancer. 2014;14(1).	
4.3.114	Reversible Nerve Damage and Corneal Pathology in Murine Herpes Simplex Stromal Keratitis	Yun H, Rowe AM, Lathrop KL, et al.	-	-	海外	J Virol. 2014 Jul;88(14):7870-80.	
4.3.115	Human herpes viruses in non-melanoma skin cancers.	Zafiropoulos A, Tsenteliero E, Billiri K, et al.	-	-	海外	Cancer Lett. 2003 Jul 30;198(1):77-81.	
4.3.116	Bioinformatics analysis of prognostic significance of COL10A1 in breast cancer.	Zhang M, Chen H, Wang M, et al.	-	-	海外	Biosci Rep. 2020 Feb 28;40(2):BSR20193286.	
4.3.117	Relationship between cervical disease and infection with human papillomavirus types 16 and 18, and herpes simplex virus 1 and 2	Zhao Y, Cao X, Zheng Y, et al.	-	-	海外	J Med Virol. 2012 Dec;84(12):1920-7.	
4.3.118	CTHRC1 overexpression promotes cervical carcinoma progression by activating the Wnt/PCP signaling pathway.	Zheng M, Zhou Q, Liu X, et al.	-	-	海外	Oncol Rep. 2019 Mar;41(3):1531-1538.	
4.3.119	Visualization of tegument-capsid interactions and DNA in intact herpes simplex virus type 1 virions.	Zhou ZH, Chen DH, Jakana J, et al.	-	-	海外	J Virol. 1999;73(4):3210-8.	

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考	電子データ 提出
5	第5部（モジュール5）：臨床試験報告書							
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	社内資料	-	無
5.3	臨床試験報告書							
5.3.1	生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.1.3	<i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
	Validation of a qPCR Analytical Method for the Determination of Viral Vector ICP22 DNA in Human Tissues and Fluids	-	20 年 月～20 年 月	UK	海外	社内資料	評価	無
	FINAL REPORT Validation of a qPCR Analytical Method for the Determination of Viral Vector ICP22 DNA in Human Tissues and Fluids	-	20 年 月～20 年 月	UK	海外	社内資料	評価	無
	Valldation of Detection and Quantification of BVEC genome copies(ICP22del) in Human Clinical Swab Samples per	-	20 年 月	Krystal Biotech, located at 2100 Wharton Street, Pittsburgh, PA 15203.	海外	社内資料	評価	無
	Validation of 8-VEC Plaque Reduction Neutralization Test (PRNT)	-	20 年 月	Krystal Biotech, located at 2100 Wharton Street, Pittsburgh, PA 15203.	海外	社内資料	評価	無
	HSV-1 Plaque Assay for Infectivity	-	-	-	海外	社内資料	評価	無
5.3.2								
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.3.5	ボビュレーションPK試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.4	臨床薬力学 (PD) 試験報告書							
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
	KB103-001試験 A Phase 1/2 Study of B-VEC, a Non-Integrating, Replication-Incompetent HSV Vector Expressing the Human Collagen VII Protein, for the Treatment of Dystrophic Epidermolysis Bullosa (DEB)	-	20 年 月～20 年 月	CA	海外	社内資料	評価	無
	KB103-001試験 ADDENDUM to Clinical Study Report A Phase 1/2 Study of B-VEC, a Non-Integrating, Replication-Incompetent HSV Vector Expressing the Human Collagen VII Protein, for the Treatment of Dystrophic Epidermolysis Bullosa (DEB)	-	20 年 月～20 年 月	CA	海外	社内資料	評価	無
	B-VEC-03試験 A Phase 3 Efficacy and Safety Study of Beremagene Geperpavec (B-VEC, Previously KB103) for the Treatment of Dystrophic Epidermolysis Bullosa (DEB)	-	20 年 月～20 年 月	US (3施設)	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.2	非対照試験報告書							
	B-VEC-EX-02試験 Open Label Treatment of Beremagene Geperpavec (B-VEC)	-	20 年 月～20 年 月	US (5施設)	海外	社内資料	評価	無
	B-VEC-EX-02-JPN試験（Interim Study Report） Open Label Extension: Addendum to Assess the Efficacy and Safety of Beremagene Geperpavec (B-VEC, previously KB103) for the Treatment of Japanese Patients with Dystrophic Epidermolysis Bullosa (DEB)	-	20 年 月～20 年 月	日本 (2施設)	海外	社内資料	評価	無
	B-VEC-EX-02-JPN試験（Final） Open Label Extension: Addendum to Assess the Efficacy and Safety of Beremagene Geperpavec (B-VEC, previously KB103) for the Treatment of Japanese Patients with Dystrophic Epidermolysis Bullosa (DEB)	-	20 年 月～20 年 月	日本 (2施設)	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書							
-	ISS- Integrated Safety Summary	-	-	-	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.4	その他の試験報告書							
	Human Factor Validation Report in Support of Protocol B-VEC-EX-02. Report for Protocol PRO-HF-01.	-	20 年 月～20 年 月	Krystal Biotech, Inc at the company’s facility located in Pittsburgh, PA.	海外	社内資料	評価	無
	Human Factor Validation Protocol in Support of Commercial Product VYJUVEK®. Protocol Number: PRO-HF-02	-	-	-	-	社内資料	参考	無
	Human Factor Validation Report in Support of Commercial Product VYJUVEK® Report for Protocol PRO-HF-02	-	20 年 月～	Krystal Biotech, Inc. 2100 Wharton Street Pittsburgh, PA 15203	海外	社内資料	評価	無
	Addendum to Human Factor Validation Report in Support of Commercial Product VYJUVEK® Report for Protocol PRO-HF-02	-	20 年 月～	Krystal Biotech, Inc. 2100 Wharton Street Pittsburgh, PA 15203	海外	社内資料	評価	無
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書							
	Periodic adverse drug experience report (PADER) Date of report: 20 年 月 日	-	2023年5月～2023年8月	US	海外	社内資料	参考	無

添付資料 番号	タ イ ト ル	著 者 名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考	電子データ 提出
	Periodic adverse drug experience report (PADER) Date of report:■■■■20■■	-	2023年8月～2023年11月	US	海外	社内資料	参考	無
	Periodic adverse drug experience report (PADER) Date of report:■■■■20■■		2023年11月～2024年2月	US	海外	社内資料	参考	無
	Periodic adverse drug experience report (PADER) Date of report:■■■■20■■	-	2024年2月～2024年5月	US	海外	社内資料	参考	無
	Periodic adverse drug experience report (PADER) Date of report:■■■■20■■	-	2024年5月～2024年8月	US	海外	社内資料	参考	無
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.4	参考文献							
	Akiyama 2021 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究 Research on rare and intractable skin diseases – FY2020 Overview and dystrophic epidermolysis bullosa subgroup study report.Ministry of Health, Labour, and Welfare science research grants; 2021 Jul 01.	秋山真志, et al.	-	-	国内	https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/147488	-	-
	Angelis 2022 Understanding the socioeconomic costs of dystrophic epidermolysis bullosa in Europe: a costing and health-related quality of life study.	Angelis A, et al.	-	-	海外	Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):346.	-	-
	Atkinson 2004 Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease.	Atkinson M, et al.	-	-	海外	Health Qual Life Outcomes. 2004 Feb 26;2:12.	-	-
	Bardhan 2020 Epidermolysis bullosa.	Bardhan A, et al.	-	-	海外	Nat Rev Dis Primers. 2020 Sep 24;6(1):78.	-	-
	Berrington de Gonzalez 2006 Antibodies against six human herpesviruses in relation to seven cancers in black South Africans: a case control study.	Berrington de González A, et al.	-	-	海外	Infect Agent Cancer. 2006 Sep 14;1:2.	-	-
	Bharmal 2009 Validation of an abbreviated Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications.	Bharmal M, et al.	-	-	海外	Health Qual Life Outcomes. 2009 Apr 27;7:36.	-	-
	Blankson 2024 Herpesviruses and human papillomaviruses in saliva and biopsies of patients with orofacial tumors.	Blankson P-K, et al.	-	-	海外	Clinics (Sao Paulo). 2024 Aug 31;79:100477.	-	-
	Blomqvist 1991 Association between development of lower lip cancer and tobacco habits.	Blomqvist G, et al.	-	-	海外	J Oral Maxillofac Surg. 1991 Oct;49(10):1044-7.	-	-
	Brock 1989 Smoking and infectious agents and risk of in situ cervical cancer in Sydney, Australia.	Brock KE, et al.	-	-	海外	Cancer Res. 1989 Sep 1;49(17):4925-8.	-	-
	Brown 2022 Herpes simplex virus-infected squamous cell carcinoma: a case report.	Brown SH, et al.	-	-	海外	BMC Infect Dis. 2022 Jan 4;22(1):25.	-	-
	Bruckner-Tuderman 1999 Biology of anchoring fibrils: lessons from dystrophic epidermolysis bullosa.	Bruckner-Tuderman L, et al.	-	-	海外	Matrix Biol. 1999 Feb;18(1):43-54.	-	-
	Bruckner-Tuderman 2010 Dystrophic epidermolysis bullosa: pathogenesis and clinical features.	Bruckner-Tuderman L.	-	-	海外	Dermatol Clin. 2010 Jan;28(1):107-14.	-	-
	Bruckner-Tuderman 2019 Newer Treatment Modalities in Epidermolysis Bullosa.	Bruckner-Tuderman L.	-	-	海外	Indian Dermatol Online J. 2019 May-Jun;10(3):244-50.	-	-
	Bruckner 2020 The challenges of living with and managing epidermolysis bullosa: insights from patients and caregivers.	Bruckner AL, et al.	-	-	海外	Orphanet J Rare Dis. 2020 Jan 3;15(1):1-14.	-	-
	Burgeson 1993 Type VII collagen, anchoring fibrils, and epidermolysis bullosa.	Burgeson RE.	-	-	海外	J Invest Dermatol. 1993 Sep;101(3):252-5.	-	-
	Chren 1996 Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease : reliability, validity,and responsiveness.	Chren MM, et al.	-	-	海外	J Invest Dermatol. 1996 Nov;107(5):707-13.	-	-
	Chren 2012 The Skindex instruments to measure the effects of skin disease on quality of life.	Chren MM.	-	-	海外	Dermatol Clin. 2012 Apr;30(2):231-6.	-	-
	Condorelli 2019 Epidermolysis bullosa-associated squamous cell carcinoma: from pathogenesis to therapeutic perspectives.	Condorelli AG, et al.	-	-	海外	Int J Mol Sci. 2019 Nov 14;20(22):5707.1-28.	-	-
	Danescu 2015 Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa in Romania and genotype-phenotype correlations in patients with dvstrophic epidermolysis bullosa.	Danescu S, et al.	-	-	海外	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 May;29(5):899-903.	-	-
	Das 1993 Antibody to a mutagenic peptide of herpes simplex virus in young adult patients with cancer of the head and neck.	Das CM, et al.	-	-	海外	Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1993 May;75(5):610-4.	-	-
	de Abreu 2016 Association of human papillomavirus, Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis co-infections on the risk of high-grade squamous intraepithelial cervical lesion.	de Abreu AL, et al.	-	-	海外	Am J Cancer Res. 2016 Jun 1;6(6):1371-83.	-	-
	de Korte 2008 A comparison of twice-daily calcipotriol ointment with once-daily short-contact dithranol cream therapy: quality-of-life outcomes of a randomized controlled trial of supervised treatment of psoriasis in a day-care setting.	Korte J, et al.	-	-	海外	Br J Dermatol. 2008 Feb;158(2):375-81.	-	-
	Dillner 1994 A population-based seroepidemiological study of cervical cancer.	Dillner J, et al.	-	-	海外	Cancer Res. 1994 Jan 1;54(1):134-41.	-	-
	Denyer 2017 Skin and wound care in Epidermolysis Bullosa 2017. Wound International. Accessed 27 May 2022.	Denyer J, et al.	-	-	海外	https://woundsinternational.com/best-practice-statements/best-practice-guidelines-skin-and-wound-care-in-epidermolysis-bullosa/	-	-
	Doi 2009 Seroprevalence of herpes simplex virus 1 and 2 in a population-based cohort in Japan.	Doi Y, et al.	-	-	海外	J Epidemiol 2009;19(2):56-62.	-	-
	Dunnill 1996 Clinicopathological correlations of compound heterozygous COL7A1 mutations in recessive dystrophic epidermolysis bullosa.	Dunnill MGS, et al.	-	-	海外	J Invest Dermatol. 1996 Aug;107(2):171-7.	-	-
	Elbadawy 2012 Targeting herpetic keratitis by gene therapy.	Elbadawy HM, et al.	-	-	海外	J Ophthalmol. 2012;2012:594869.	-	-

添付資料 番号	タ イ ト ル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考	電子データ 提出
	El-Shinawi 2016 Inflammatory and Non-inflammatory Breast Cancer: A Potential Role for Detection of Multiple Viral DNAs in Disease Progression.	El-Shinawi M, et al.	-	-	海外	Ann Surg Oncol. 2016 Feb;23(2):494-502.	-	-
	Eng 2021 Patient-reported outcomes and quality of life in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A global cross-sectional survey.	Eng VA, et al.	-	-	海外	J Am Acad Dermatol. 2021 Nov;85(5):1161-7.	-	-
	Feinstein 2022 Clinical characteristics, healthcare use, and annual costs among patients with dystrophic epidermolysis bullosa.	Feinstein JA, et al.	-	-	海外	Orphanet J Rare Dis. 2022 Sep 29;17(1):367.	-	-
	Fine 2004 eye in EB Eye involvement in inherited epidermolysis bullosa: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry.	Fine JD, et al.	-	-	海外	Am J Ophthalmol. 2004 Aug;138(2):254-62.	-	-
	Fine 2005 Pseudosyndactyly and musculoskeletal contractures in inherited epidermolysis bullosa: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry, 1986-2002.	Fine JD, et al.	-	-	海外	J Hand Surg Br. 2005 Feb;30(1):14-22.	-	-
	Fine 2008_1 childhood death Cause-specific risks of childhood death in inherited epidermolysis bullosa.	Fine JD, et al.	-	-	海外	J Pediatr. 2008 Feb;152(2):276-80.	-	-
	Fine 2009_1 extracutaneous Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues.	Fine JD, et al.	-	-	海外	J Am Acad Dermatol. 2009 Sep;61(3):367-84; quiz 385-6.	-	-
	Fine 2009_2 eb registry Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986-2006.	Fine JD, et al.	-	-	海外	J Am Acad Dermatol. 2009 Feb;60(2):203-11.	-	-
	Fine 2010 Inherited epidermolysis bullosa.	Fine JD	-	-	海外	Orphanet J Rare Dis. 2010 May 28;5:12.	-	-
	Fine 2016 Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the national epidermolysis bullosa registry.	Fine JD	-	-	海外	JAMA Dermatol. 2016 Nov 1;152(11):1231-8.	-	-
	Fritsch 2009 Dominant-negative effects of COL7A1 mutations can be rescued by controlled overexpression of normal collagen VII.	Fritsch A, et al.	-	-	海外	J Biol Chem. 2009 Oct 30;284(44):30248-56.	-	-
	Fulchand 2021 Patient-reported outcomes and quality of life in dominant dystrophic epidermolysis bullosa: A global cross-sectional survey.	Fulchand S, et al.	-	-	海外	Pediatr Dermatol. 2021 Sep;38(5):1198-201.	-	-
	Gorell 2020 Larger wounds in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients associated with worse quality of life: Results of a global cross-sectional survey.	Gorell E, et al.	-	-	海外	Journal of Investigative Dermatology.2020;140:S34	-	-
	Guide 2022 Trial of beremagene geperpavec (B-VEC) for dystrophic epidermolysis bullosa.	Guide SV, et al.	-	-	海外	N Engl J Med. 2022 Dec 15;387(24):2211-9.	-	-
	Gurevich 2022 In vivo topical gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1 and 2 trial.	Gurevich I, et al.	-	-	海外	Nat Med. 2022 Apr;28(4):780-8.	-	-
	Han 1997 Human papillomavirus, cytomegalovirus and herpes simplex virus infections for cervical cancer in Taiwan.	Han CP, et al.	-	-	海外	Cancer Lett. 1997 Dec 9;120(2):217-21.	-	-
	Has 2023 Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa in Germany.	Has C, et al.	-	-	海外	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023 Feb;37(2):402-10.	-	-
	Herod 2002 Epidermolysis bullosa in children: pathophysiology, anaesthesia and pain management.	Herod J, et al.	-	-	海外	Paediatr Anaesth. 2002 Jun;12(5):388-97.	-	-
	Hsu 2014 Treatment of hereditary epidermolysis bullosa: updates and future prospects.	Hsu CK, et al.	-	-	海外	Am J Clin Dermatol. 2014 Feb;15(1):1-6.	-	-
	Inaba 1989 表皮水疱症の全国患者数の推定に関する研究	稲葉裕, et al.	-	-	国内	日皮会誌.1989;99(9):1021-6.	-	-
	Ingen-Housz-Oro 2004 Vitamin and trace metal levels in recessive dystrophic epidermolysis bullosa.	Ingen-Housz-Oro S, et al.	-	-	海外	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004 Nov;18(6):649-53.	-	-
	Intong 2012 Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostic criteria and classification.	Intong L.R.A, et al.	-	-	海外	Clin Dermatol. 2012;30(1):70-7.	-	-
	Jansen 2016 Determinants of ethnic differences in cytomegalovirus, epstein-barr virus, and herpes simplex virus type 1 seroprevalence in childhood.	Jansen MA, et al.	-	-	海外	J Pediatr. 2016 Mar;170:126-34.e1-6.	-	-
	Jonkman 2003 From gene to disease; epidermolysis bullosa due to mutations in proteins in or around the hemidesmosome.	Jonkman MF, et al.	-	-	海外	Ned Tijdschr Geneesk. 2003 Jun 7;147(23):1108-13.	-	-
	JACE 2021 ジェイス添付文書2021年9月. Package Insert.	-	-	-	-	-	-	-
	Jain 2016 Assesment of Correlation of Herpes Simplex Virus-1 with Oral Cancer and Precancer- A Comparative Study.	Jain M.	-	-	海外	J Clin Diagn Res. 2016 Aug;10(8):ZC14-7.	-	-
	Jha 1993 Antibodies to human papillomavirus and to other genital infectious agents and invasive cervical cancer risk.	Jha PK, et al.	-	-	海外	Lancet. 1993 May 1;341(8853):1116-8.	-	-
	Khadr 2019 The epidemiology of herpes simplex virus type 1 in Asia: systematic review, meta-analyses, and meta-regressions.	Khadr L, et al.	-	-	海外	Clin Infect Dis. 2019 Feb 15;68(5):757-72.	-	-
	Kitchener 1988 Genital virus infection and cervical neoplasia.	Kitchener HC.	-	-	海外	Br J Obstet Gynaecol. 1988 Feb;95(2):182-91.	-	-
	Kjaer 1988 Human papillomavirus, herpes simplex virus and cervical cancer incidence in Greenland and Denmark. A population-based cross-sectional study.	Kjaer SK, et al.	-	-	海外	Int J Cancer. 1988 Apr 15;41(4):518-24.	-	-
	Koivikko 2023 Detection of herpes simplex virus in oral tongue squamous cell carcinoma.	Koivikko T, et al.	-	-	海外	Front Pharmacol. 2023 May 10;14:1182152.	-	-
	Koster 2009 Making an epidermis.	Koster MI.	-	-	海外	Ann N Y Acad Sci. 2009 Jul;1170:7-10.	-	-
	Kryst 2020 Epstein-Barr Virus and Human Adenovirus Viremia in Renal Tumors Is Associated with Histological Features of Malignancy.	Kryst P, et al.	-	-	海外	J Clin Med. 2020 Oct 2;9(10):3195.	-	-
	Kuczmariski 2002 2000 CDC growth charts for the United States: methods and development.	Kuczmariski RJ, et al.	-	-	海外	Vital Health Stat 11. 2002 May;(246):1-190.	-	-
	Kuhl 2016 Collagen VII half-life at the dermal-epidermal junction zone: implications for mechanisms and therapy of genodermatoses.	Kuhl T, et al.	-	-	海外	J Invest Dermatol. 2016 Jun;136(6):1116-23.	-	-
	Leskinen 2003 Herpes simplex virus, cytomegalovirus, and papillomavirus DNA are not found in patients with chronic pelvic pain syndrome undergoing radical prostatectomy for localized prostate cancer.	Leskinen MJ, et al.	-	-	海外	Urology. 2003 Feb;61(2):397-401.	-	-
	Lwin 2019 Safety and early efficacy outcomes for lentiviral fibroblast gene therapy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa.	Lwin SM, et al.	-	-	海外	JCI Insight. 2019 Jun 6;4(11):e126243.	-	-
	Lwin 2022 Restoring type VII collagen in skin.	Lwin SM, et al.	-	-	海外	Med. 2022 May 13;3(5):273-5.	-	-

添付資料 番号	タ イ ト ル	著 者 名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考	電子データ 提出
	Maden 1992 Human papillomaviruses, herpes simplex viruses, and the risk of oral cancer in men.	Maden C, et al.	-	-	海外	Am J Epidemiol. 1992 May 15;135(10):1093-102.	-	-
	Marinkovich 2019 Gene Therapy for Epidermolysis Bullosa.	Marinkovich MP, et al.	-	-	海外	J Invest Dermatol. 2019 Jun;139(6):1221-6.	-	-
	McLemore 2010 Head and neck squamous cell carcinomas in HIV-positive patients: a preliminary investigation of viral associations.	McLemore MS, et al.	-	-	海外	Head Neck Pathol. 2010 Jun;4(2):97-105.	-	-
	Mellerio 2010 Infection and colonization in epidermolysis bullosa.	Mellerio JE.	-	-	海外	Dermatol Clin. 2010 Apr;28(2):267-9.	-	-
	Menczer 1975 Antibodies to Herpes simplex virus in Jewish women with cervical cancer and in healthy Jewish women of Israel.	Menczer J, et al.	-	-	海外	J Natl Cancer Inst. 1975 Jul;55(1):3-6.	-	-
	Montaudie 2016 Inherited epidermolysis bullosa and squamous cell carcinoma: a systematic review of 117 cases.	Montaudie H, et al.	-	-	海外	Orphanet J Rare Dis. 2016 Aug 20;11(1):117.	-	-
	Murata 2004 Differences in recurrent COL7A1 mutations in dystrophic epidermolysis bullosa: ethnic-specific and worldwide recurrent mutations.	Murata T, et al.	-	-	海外	Arch Dermatol Res. 2004 Mar;295(10):442-7.	-	-
	Muthusamy 2023 Oral Microflora and Its Potential Carcinogenic Effect on Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Muthusamy M, et al.	-	-	海外	Cureus. 2023 Jan 9;15(1):e33560.	-	-
	Nelson 2006 How much of a topical agent should be prescribed for children of different sizes?	Nelson AA, et al.	-	-	海外	J Dermatolog Treat. 2006;17(4):224-8.	-	-
	Oh 2021 Prognostic Value of Highly Expressed Type VII Collagen (COL7A1) in Patients With Gastric Cancer.	Oh SE, et al.	-	-	海外	Pathol Oncol Res. 2021 Aug 26;27:1609860.	-	-
	Orphanet 2022 Orphanet. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. Rath A, Yamazaki M, editors. Paris, France: INSERM (French National Institute for Health and Medical Research); 2022 Jan;Number 1: Diseases listed in alphabetical order. [cited 2024 Apr 11].	Orphanet.	-	-	海外	Orphanet Report Series.2022 Jan;1.	-	-
	Ortonne 2009 Quality of life in patients with scalp psoriasis treated with calcipotriol/betamethasone dipropionate scalp formulation: a randomized controlled trial.	Ortonne JP, et al.	-	-	海外	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Aug;23(8):919-26.	-	-
	Parker 2006 Head and neck cancer associated with herpes simplex virus 1 and 2 and other risk factors.	Parker TM, et al.	-	-	海外	Oral Oncol. 2006 Mar;42(3):288-96.	-	-
	Pavicic 1990 Occurrence of hereditary bullous epidermolyses in Croatia.	Pavicic Z, et al.	-	-	海外	Pediatr Dermatol. 1990 Jun;7(2):108-10.	-	-
	Rashidghamat 2017 Management of chronic wounds in patients with dystrophic epidermolysis bullosa: challenges and solutions.	Rashidghamat E, et al.	-	-	海外	Chronic Wound Care Management and Research. 2017;4:45-54.	-	-
	Schildt 1998 Oral infections and dental factors in relation to oral cancer: a Swedish case--control study.	Schildt EB, et al.	-	-	海外	Eur J Cancer Prev. 1998 Jun;7(3):201-6.	-	-
	Schmauz 1989 Multiple infections in cases of cervical cancer from a high-incidence area in tropical Africa.	Schmauz R, et al.	-	-	海外	Int J Cancer. 1989 May 15;43(5):805-9.	-	-
	Shi 2010 Pediatric Dosing and Body Size in Biotherapeutics.	Shi R, et al.	-	-	海外	Pharmaceutics. 2010 Dec 16;2(4):389-418.	-	-
	Shillitoe 1982 Neutralizing antibody to herpes simplex virus type 1 in patients with oral cancer.	Shillitoe EJ, et al.	-	-	海外	Cancer. 1982 Jun 1;49(11):2315-20.	-	-
	Shillitoe 1986 Five-year survival of patients with oral cancer and its association with antibody to herpes simplex virus.	Shillitoe EJ, et al.	-	-	海外	Cancer. 1986 Nov 15;58(10):2256-9.	-	-
	Shinkuma 2010 Epidermolysis bullosa in Japan.	Shinkuma S, et al.	-	-	海外	Dermatol Clin. 2010 Apr;28(2):431-2, xvi.	-	-
	Siprashvili 2016 Safety and wound outcomes following genetically corrected autologous epidermal grafts in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa.	Siprashvili Z, et al.	-	-	海外	JAMA. 2016 Nov 1;316(17):1808-17.	-	-
	Starr 2001 Serologic evidence of herpes simplex virus 1 infection and oropharyngeal cancer risk.	Starr JR, et al.	-	-	海外	Cancer Res. 2001 Dec 1;61(23):8459-64.	-	-
	Solis 2021A Classification of two distinct wound types in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A retrospective and cohort natural history study.	Solis DC, et al.	-	-	海外	J Am Acad Dermatol. 2021 Nov;85(5):1296-8.	-	-
	Solis 2021B Clinical characteristics associated with increased wound size in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa.	Solis DC, et al.	-	-	海外	Pediatr Dermatol. 2021 May;38(3):704-6.	-	-
	Strzelczyk 2023 Low Prevalence of HSV-1 and Helicobacter pylori in HNSCC and Chronic Tonsillitis Patients Compared to Healthy Individuals.	Strzelczyk JK, et al.	-	-	海外	Diagnostics (Basel). 2023 May 19;13(10):1798.	-	-
	Szostek 2009b Is the presence of herpesviruses in cervical secretions a prognostic factor for cervical pathology in HPV-positive women?	Szostek S, et al.	-	-	海外	Przegl Epidemiol. 2009;63(1):97-101.	-	-
	Tadini 2005 The Italian registry of hereditary epidermolysis bullosa.	Tadini G, et al.	-	-	海外	G ITAL DERMATOL VENEREOL 2005;140:359-72.	-	-
	Tamai 2003 Japanese Study Group for Rare Intractable Skin Diseases. Japanese guidelines for diagnosis and treatment of junctional and dystrophic epidermolysis bullosa.	Tamai K, et al.	-	-	海外	Arch Dermatol Res. 2003 Apr;295 Suppl 1:S24-8.	-	-
	Tang 2021 A systematic literature review of the disease burden in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa.	Tang JY, et al.	-	-	海外	Orphanet J Rare Dis. 2021 Apr 13;16(1):175.	-	-
	Thanos 2010 Ocular surface reconstruction with cultivated limbal epithelium in a patient with unilateral stem cell deficiency caused by Epidermolysis bullosa dystrophica hallopeau-Siemens.	Thanos M, et al.	-	-	海外	Cornea. 2010 Apr;29(4):462-4.	-	-
	Tidman 1985 Evaluation of anchoring fibrils and other components of the dermal-epidermal junction in dystrophic epidermolysis bullosa by a quantitative ultrastructural technique.	Tidman MJ, et al.	-	-	海外	J Invest Dermatol. 1985 May;84(5):374-7.	-	-
	Tong 1999 The eye in epidermolysis bullosa.	Tong L, et al.	-	-	海外	Br J Ophthalmol. 1999 Mar;83(3):323-6.	-	-

添付資料 番号	タ イ ト ル	著 者 名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考	電子データ 提出
	Torricelli 2013 The corneal epithelial basement membrane: structure, function, and disease.	Torricelli AAM, et al.	-	-	海外	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 Sep 27;54(9):6390-400.	-	-
	Tsai 2005 Association of viral factors with non-familial breast cancer in Taiwan by comparison with non-cancerous, fibroadenoma, and thyroid tumor tissues.	Tsai J-H, et al.	-	-	海外	J Med Virol. 2005 Feb;75(2):276-81.	-	-
	Tsai 2007 Relationship between viral factors, axillary lymph node status and survival in breast cancer.	Tsai J-H, et al.	-	-	海外	J Cancer Res Clin Oncol. 2007 Jan;133(1):13-21.	-	-
	Uitto 1994 Molecular basis for the dystrophic forms of epidermolysis bullosa: mutations in the type VII collagen gene.	Uitto J, et al.	-	-	海外	Arch Dermatol Res. 1994;287(1):16-22.	-	-
	van den Akker 2011 The international dystrophic epidermolysis bullosa patient registry: an online database of dystrophic epidermolysis bullosa patients and their COL7A1 mutations.	van den Akker PC, et al.				Hum Mutat. 2011 Oct;32(10):1100-7.		
	Varki 2007 Epidermolysis bullosa. II. Type VII collagen mutations and phenotype-genotype correlations in the dystrophic subtypes.	Varki R, et al.	-	-	海外	J Med Genet. 2007 Mar;44(3):181-92.	-	-
	Wagner 2010 Bone marrow transplantation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa.	Wagner JE, et al.	-	-	海外	N Engl J Med. 2010 Aug 12;363(7):629-39.	-	-
	Woodley 2017 Gentamicin induces functional type VII collagen in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients.	Woodley DT, et al.	-	-	海外	J Clin Invest. 2017 Aug 1;127(8):3028-38.	-	-
	Wrensch 2005 History of chickenpox and shingles and prevalence of antibodies to varicella-zoster virus and three other herpesviruses among adults with glioma and controls.	Wrensch M, et al.	-	-	海外	Am J Epidemiol. 2005 May 15;161(10):929-38.	-	-
	Xu 2002 Seroprevalence and coinfection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in the United States, 1988-1994.	Xu F, et al.	-	-	海外	J Infect Dis. 2002 Apr 15;185(8):1019-24.	-	-
	Yang 2004a Correlation of viral factors with cervical cancer in Taiwan.	Yang Y-Y, et al.	-	-	海外	J Microbiol Immunol Infect. 2004 Oct;37(5):282-7.	-	-
	Yang 2004b Involvement of viral and chemical factors with oral cancer in Taiwan.	Yang Y-Y, et al.	-	-	海外	Jpn J Clin Oncol. 2004 Apr;34(4):176-83.	-	-
	Yordanova 2001 Epidemiology of epidermolysis bullosa hereditaria in Bulgaria.	Yordanova I, et al.	-	-	海外	Cou.uaAna Meguu.uua.2001 Mar:20-3.	-	-
	EU Extrapolation Concept Plan	-	-	-	海外	社内資料	-	-
	B-VEC Dose Preparation Video	-	-	-	海外	社内資料	-	-
	B-VEC Administration Video	-	-	-	海外	社内資料	-	-
	Beremagene geperpavec (B-VEC) 在宅投与に係るアンケート調査結果 2020年11月11日作成	-	-	-	国内	社内資料	-	-
	2020年度 DeBRA Japan 調査研究事業 表皮水疱症の実態調査 調査分析報告書	-	-	-	国内	社内資料	-	-