総　説　診療と新薬 2026; 63: 728-737

診療と新薬 Web

栄養障害型表皮水疱症の遺伝子治療製品 ベレマゲン ゲペルパベク（バイジュベック®ゲル）の開発と臨床実践

奈良県立医科大学　皮膚科学教室
新熊　悟

● 要旨

栄養障害型表皮水疱症（Dystrophic Epidermolysis Bullosa：DEB）は，表皮と真皮をつなぐ接着因子の一つであるⅦ型コラーゲンをコードする *COL7A1* 遺伝子の異常によって生じる遺伝性希少疾患である。*COL7A1* の遺伝子異常により皮膚組織におけるⅦ型コラーゲンの発現低下もしくは完全欠損，機能障害が起こることにより，表皮が真皮から容易に剥離し水疱が生じ，患者の QOL を大幅に低下させる。バイジュベック®ゲルは，DEB を対象とした世界初の外用遺伝子治療用製品である。本剤は，野生型単純ヘルペスウイルス 1 型（HSV-1）に遺伝子改変を施し，複製能を欠失させるとともに細胞傷害性を低減することで，安全性を高めたウイルスベクター製剤である。HSV-1 が有する皮膚細胞への高い感染能を利用して，治療遺伝子を標的細胞へ直接送達する。また，HSV-1 は宿主の免疫応答を回避する機構を有しており，本剤は繰り返し投与が可能である。送達された治療遺伝子は宿主 DNA に組み込まれることなく，環状 DNA エピソームとして核内に存在し，転写・翻訳を経てⅦ型コラーゲンが産生される。産生されたⅦ型コラーゲンから係留線維が形成され，表皮と真皮の接着を回復させることで治療効果を発揮する。第Ⅰ/Ⅱ相試験では，患者の皮膚基底膜直下へのⅦ型コラーゲンの局在および係留線維の形成が確認され，米国第Ⅲ相試験 GEM-3 において有効性および安全性が検証されたため，2023 年 5 月に米国で承認された。本邦でも第Ⅲ相試験を実施し，2025 年 7 月に製造販売承認を取得した。本剤は遺伝子組換えウイルスベクターを用いることから，「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，遺伝子組換え生物等の拡散防止措置を講じる必要がある。本稿では，バイジュベック®ゲルの臨床データに加え，実際の使用方法，疎水性被覆材の選択や二次創傷被覆材貼付の工夫，B-VEC の登場による DEB 治療戦略の変化や，今後の展望について概説する。

キーワード：栄養障害型表皮水疱症，Ⅶ型コラーゲン，単純ヘルペス 1 型ウイルス，外用遺伝子治療

1　はじめに

表皮水疱症は，皮膚に水疱やびらん・潰瘍を生じる遺伝性希少性疾患であり，主に「単純型」「接合部型」「栄養障害型」「キンドラー型」の 4 病型に分類される。 栄養障害型表皮水疱症（DEB：dystrophic epidermolysis bullosa）は，Ⅶ型コラーゲン α1 鎖をコードする *COL7A1* 遺伝子の変異を原因として発症する。Ⅶ型コラーゲン（以下 COL7）は，表皮と真皮の接着を維持するうえで重要な役割を担っており，DEB では，*COL7A1* 遺伝子の変異により，皮膚組織における COL7 の発現量が著しく減少または完全に欠失するほか，COL7 の構造や機能が障害される。その結果，表皮と真皮が容易に剥離して水疱が生じ，患者は強い痛みや痒みに悩まされるなど，生活の質に大きな影響を与える。DEB は指定難病の一つであり，日本国内では把握されているだけでも約 340 名の患者が存在するとされている[1)]。

表 1　ウイルスベクターの種類と特徴

	単純ヘルペスウイルス 1 型（HSV-1）[2]	レトロウイルス（レンチウイルス含む）[3]	アデノウイルス（AdVs）[4]	アデノ随伴ウイルス（AAVs）[5]
遺伝子搭載能力	30 kb ～	～ 8 kb	～ 30 kb	～ 4.7 kb
宿主ゲノムへの取り込み	なし	あり	なし	なし または あり
免疫応答	細胞性免疫応答の回避・抑制機構を有する。液性免疫応答は生じ得るが，ベクター設計により低減可能。反復投与可能な HSV-1 ベクターもある	主に *ex vivo* で用いられ，*in vivo* での抗ベクター免疫の影響は比較的小さい	比較的強い自然免疫・獲得免疫を誘導し得る。既存抗体・中和抗体の影響あり	抗カプシド抗体・中和抗体や細胞性免疫が問題となり得る
標　的	分裂・非分裂細胞。皮膚，粘膜，神経など	γ レトロウイルス：主に分裂細胞。皮膚，造血幹細胞，T 細胞など レンチウイルス：分裂・非分裂細胞。皮膚，造血幹細胞，T 細胞，神経細胞など	分裂・非分裂細胞。上皮細胞，肝細胞など幅広い細胞	分裂・非分裂細胞。肝臓，筋，神経，網膜など

ベレマゲン ゲペルパベク（以下 B-VEC）は，正常な *COL7A1* 遺伝子を患者の細胞に直接送達する遺伝子治療薬であり，本邦では 2025 年 7 月に承認され，同年 10 月より販売が開始された。本剤は，*COL7A1* 遺伝子を直接送達することにより，DEB の病態の根本原因である COL7 の発現低下・欠失を改善することが証明された唯一の治療選択肢である。本稿では，B-VEC のベクター選定の背景や臨床試験成績を含む製品プロファイルを紹介するとともに，薬剤の調製・投与方法，臨床使用上のポイント，さらには治療戦略に至るまで，実臨床での使用を見据えた実践的な内容について概説する。

2　製品特性

2.1　ベクターの選択

遺伝子導入技術の発展により，近年では単純ヘルペス 1 型（HSV-1）[2]，レトロウイルス[3]，アデノウイルス[4]，アデノ随伴ウイルス（AAV）[5] など，多様なウイルスベクターが開発され，臨床での利用が進んでいる（**表 1**）。遺伝子治療に使用するベクターを選定する際には，遺伝子を搭載できる容量，宿主ゲノムへの組み込みの有無，標的となる細胞の特性に加え，ベクター自体によって誘導される自然免疫や，中和抗体の産生などの獲得免疫を含む免疫応答について考慮することが重要である。DEB の原因となる *COL7A1* 遺伝子は，コーディング配列が約 9 kb に及ぶことから，この大きさの遺伝子を収容できるベクターが必要となる。宿主ゲノムに組み込まれるタイプのベクターは，導入した遺伝子を長期間発現させられる利点がある一方で，挿入変異による発がんの危険性が問題となる。そのため，安全性の観点では，宿主ゲノムへの組み込みを伴わないベクターが適している。しかし，このような非組み込み型ベクターは，分裂細胞を標的とする場合，細胞分裂に伴ってベクター DNA が希釈・消失し，遺伝子発現が低下することから，治療効果を維持するためには反復投与が必要となる場合がある。したがって，反復投与を行っても宿主の免疫応答によって生じる中和抗体の影響を受けにくいことも，ベクターに求められる重要な条件となる。以上の条件に加え，DEB では皮膚が治療の標的となることから，皮膚細胞に対する親和性が高い HSV-1 がベクターとして採用された。

2.2　ベレマゲン ゲペルパベク

野生型 HSV-1 は，口唇ヘルペスをはじめ，単純ヘルペス脳炎，皮膚疾患，眼疾患など多様な疾患を引き起こすことが知られている。そのため，HSV-1 を遺伝子治療用ベクターとして使用するためには，ウイルスが本来有する毒性を低減する必要がある。HSV-1 が標的細胞へ感染すると，ウイルスゲノムは宿主細胞の核内に運ばれ，感染細胞タンパク質（ICP：infected cell protein）が発現する。これによりウイルスの複製が開始されると同時に，感染細胞に対する細胞毒性が生じる[6]。ICP のうち，最初期（IE：immediate-early）遺伝子にコードされる *ICP4* は，HSV-1 の複製に不可欠な転写制御因子として

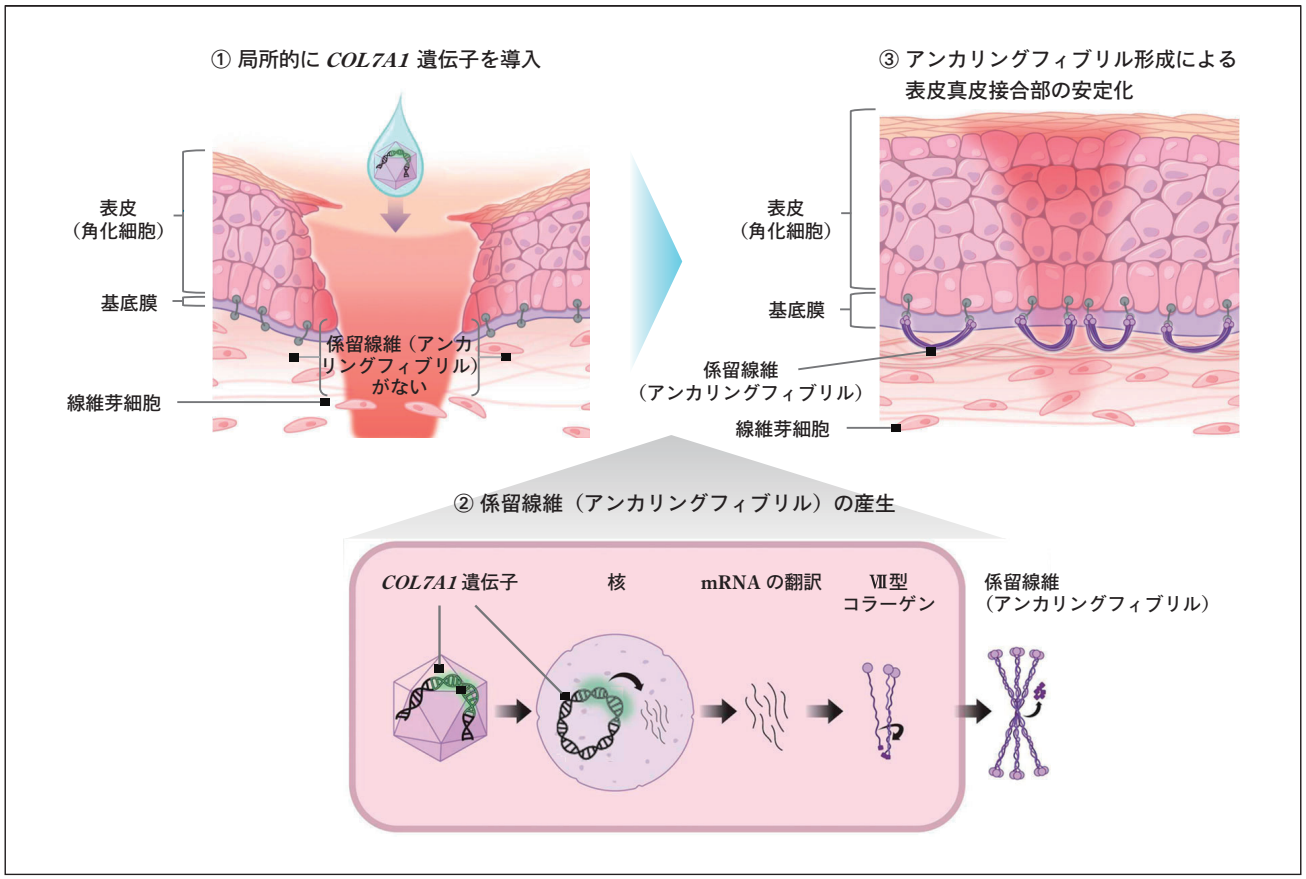


図 1　B-VEC の作用機序

機能する[6]。この *ICP4* を欠損させることで，HSV-1 の複製能を失わせ，複製欠損型ベクターとすることが可能である。加えて，同じく IE 遺伝子である *ICP22* を欠損させることにより，HSV に由来する細胞毒性を大きく抑制できることが報告されている[7]。B-VEC は，*ICP4* および *ICP22* を欠損させることで安全性を確保した第二世代複製欠損型 HSV-1 ベクターを基盤とし，*COL7A1* 遺伝子を 2 コピー搭載した遺伝子治療用ベクターである。

2.3　作用機序[8]

B-VEC を皮膚の創傷部位に局所投与すると，表皮の角化細胞や真皮の線維芽細胞などに感染する（**図 1 ①**）。その後，ウイルスゲノムは細胞核へ送達され，導入された遺伝子が核内へ移行する（**図 1 ②**）。感染細胞内では，ウイルスゲノムは宿主 DNA に組み込まれることなく，環状構造を有するエピソームとして核内に存在し，*COL7A1* 転写物を産生する。これにより，感染細胞では機能的な完全長 COL7 タンパクが持続的に産生される。産生された COL7 タンパクは表皮と真皮の境界部に局在し，両者を結合する係留線維（アンカリングフィブリル）の形成に寄与する（**図 1 ②③**）。さらに，B-VEC を繰り返し投与することで，COL7 タンパクが効率的に発現し，係留線維の形成が正常化することにより，DEB に対する治療効果を示す。

2.4　非臨床薬理試験[7]

B-VEC が標的となる皮膚細胞に感染し，COL7 を発現させることを確認するため，健常者および潜性栄養障害型表皮水疱症（RDEB : recessive dystrophic epidermolysis bullosa）患者由来のヒト角化細胞ならびにヒト皮膚線維芽細胞を用いた薬理試験を実施した。各細胞に B-VEC を感染多重度（MOI : multiplicity of infection）0.3，1 または 3 で形質導入し，形質導入 48 時間後の COL7 発現を免疫蛍光顕微鏡法（IFM : immunofluorescence microscopy）により評価した。その結果，B-VEC を形質導入したヒト皮膚線維芽細胞では，非感染の初代 RDEB 細胞および正常細胞における COL7 発現と比較して，検討したすべての用量（MOI 0.3，1，3）で COL7 発現の増加が認められた（**図 2**）。また，

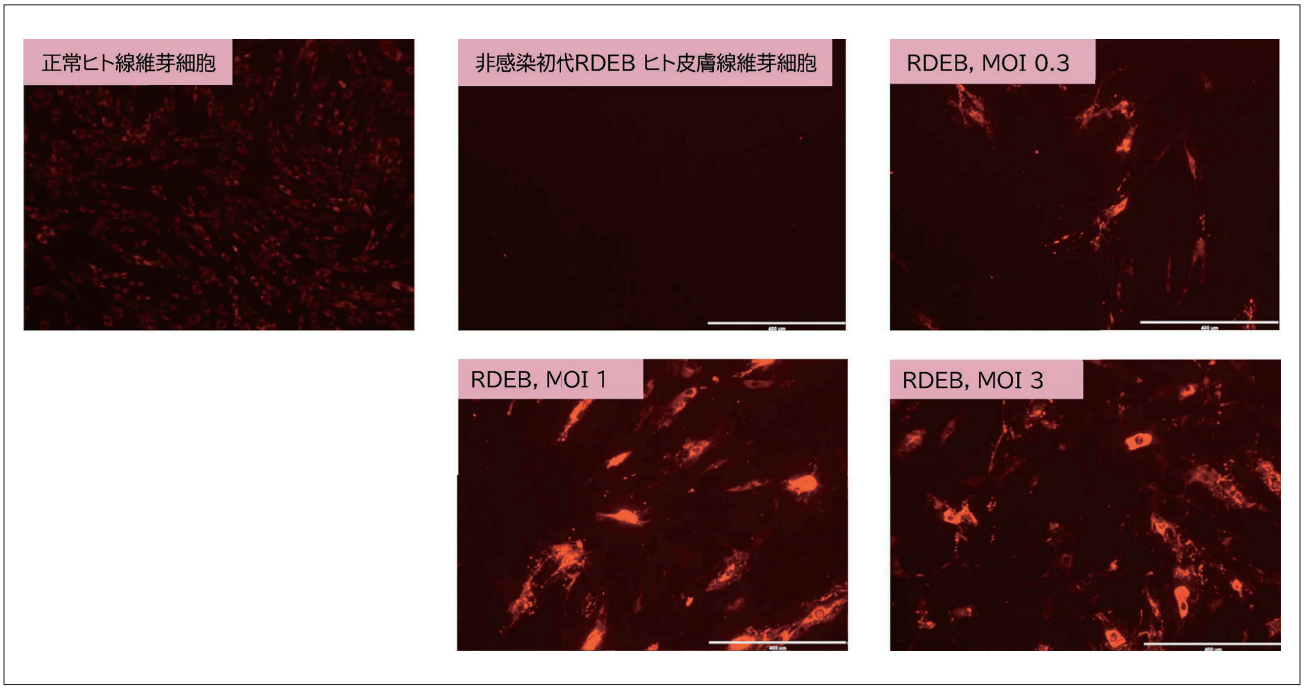


図 2　B-VEC 投与による正常および RDEB ヒト皮膚線維芽細胞の IFM 像

RDEB 患者由来のヒト角化細胞においても同様の結果が確認された。以上の結果から，B-VEC はヒト角化細胞およびヒト皮膚線維芽細胞に感染し，これらの細胞において COL7 の発現を誘導することが示された。

2.5　生体内分布[8)]

雌 BALB/cAnNCrl マウスの背部皮膚創傷部位に，B-VEC を 3.48×10^7 PFU（plaque-forming units：プラーク形成単位）/ 日の用量で単回局所投与し，生体内分布を評価した。全ての皮膚投与部位から，DNA のシグナルが検出された。血液およびその他の大部分の組織試料は陰性であった。以上から，皮膚投与部位以外には顕著な蓄積がないことが示された。

臨床試験において投与 1 週間後の皮膚スワブ検体中の B-VEC 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 ～ 10^7 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。このように，ごくわずかではあるが遺伝子組換えウイルスが投与 1 週間後に創傷表面に残存することが確認されたが，非感染性であることが確認されている。

2.6　第Ⅰ/Ⅱ相試験（臨床薬理試験）[7)]

小児および成人の RDEB 患者を対象に，B-VEC およびプラセボを創傷部へ最大約 12 週間局所投与し，機能的 COL7 の発現および係留線維形成を評価した。皮膚生検組織を用いた免疫蛍光法により，表皮基底膜部における COL7 の非コラーゲン（NC：non-collagenous）1 領域および NC2 領域を評価したところ，NC1 領域の相対蛍光強度（健常ヒト皮膚を 100％）は，ベースラインの 0％（n＝12）から，投与 4 週後に 0 ～ 90％（n＝6），8 週後に 80 ～ 90％（n＝2），13 週後に 100％（n＝1）へ増加した。NC2 領域についても，ベースラインの 5 ～ 20％（n＝12）から，4 週後に 30 ～ 90％（n＝6），8 週後に 80 ～ 90％（n＝2），13 週後に 100％（n＝1）へ増加した。13 週後には NC1 および NC2 領域の発現に加え，COL7 が表皮基底膜部に沿って線状に局在することが確認され，全長かつ機能的な COL7 の発現が示された（**図 3 ①**）。さらに，免疫電子顕微鏡法により新たな係留線維の形成が確認され，発現した COL7 が係留線維の再構築に寄与することが示された（**図 3 ②**）。

B-VEC を投与した創傷では，プラセボを投与した創傷と比較して，創傷閉鎖までの期間の中央値が有意に短く（B-VEC 群 13.5 日，プラセボ群 22.5 日，$p = 0.0216$），創傷閉鎖持続期間の中央値は有意に長かった（B-VEC 群 103 日，プラセボ群 16.5

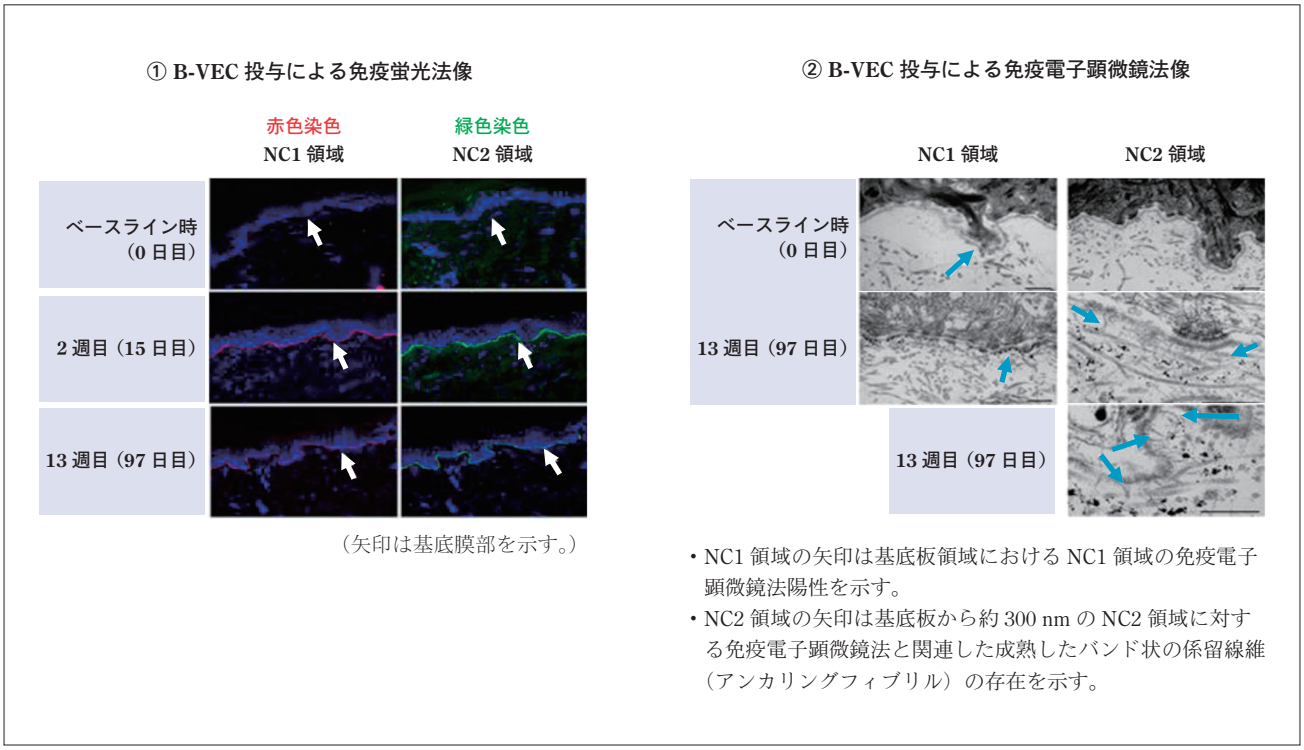


図 3　B-VEC 投与による免疫蛍光法像（①）および免疫電子顕微鏡像（②）

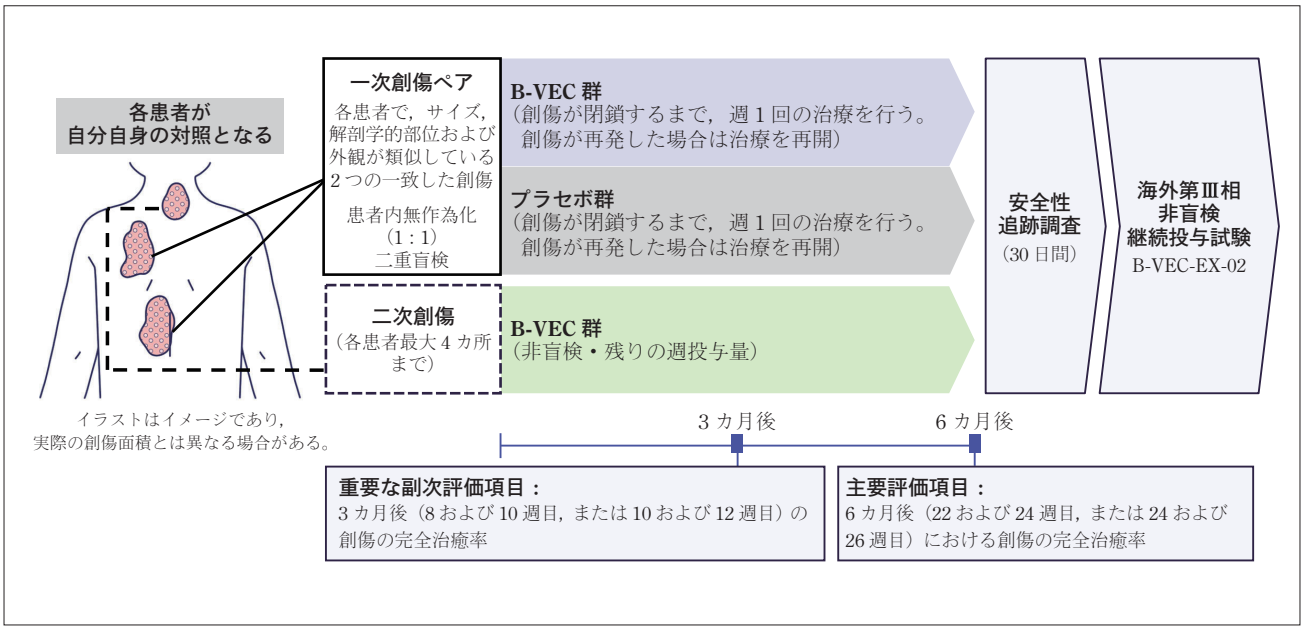


図 4　海外第Ⅲ相試験（GEM-3 試験）試験デザイン

日，$p = 0.0009$）。

2.7　海外第Ⅲ相試験（GEM-3 試験）[9)]

遺伝子検査により DEB と確定診断された 6 カ月齢以上の患者 31 例を対象に，B-VEC の有効性および安全性を評価するプラセボ対照患者内無作為化二重盲検比較試験を実施した。各患者から，大きさや外観が類似し，同じ解剖学的部位に位置する 2 つの創傷（一次創傷）を選択し，B-VEC またはプラセボを無作為に割り付けた。創傷面積 20 cm^2 あたり 4×10^8 PFU を週 1 回，最長 26 週間投与した。主要評価項目は 22 および 24 週目，または 24 および 26 週目に完全治癒（滲出液を伴わない皮膚の再上

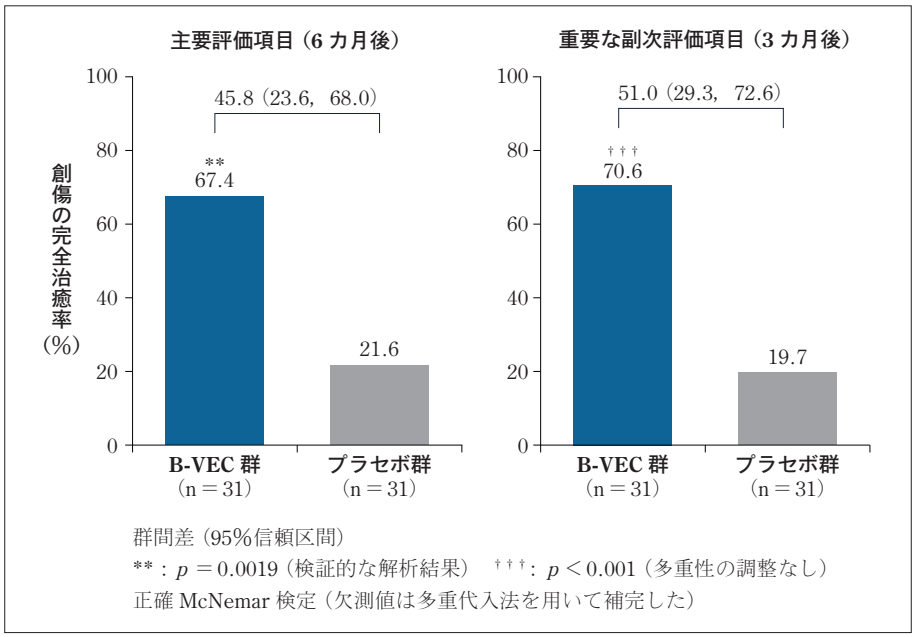


図 5　創傷の完全治癒率

皮化）した創傷の割合とし，主要な副次評価項目は 8 および 10 週目，または 10 および 12 週目に完全治癒した創傷の割合とした（**図 4**）。

主要評価項目である 6 カ月後の完全治癒率は B-VEC 群 67.4%，プラセボ群 21.6%であり，有意差が認められた（$p = 0.002$）。また，副次評価項目である 3 カ月後の完全治癒率もそれぞれ 70.6%および 19.7%であり，有意差が認められた（$p < 0.001$）（**図 5**）。

B-VEC 投与前後に採取した血清サンプルを用いて，抗 HSV-1 特異抗体を評価した。ベースライン時には被験者の 63.6%（14/22 例）が抗 HSV-1 抗体陽性であり，陰性であった 8 例のうち 6 例が第 26 週までに陽転したものの，臨床的に意義のある抗体応答は認められなかった。また，一次創傷ペアの奏効率を事後解析した結果，ベースライン時の抗 HSV-1 抗体の有無にかかわらず，B-VEC による持続的な創傷閉鎖の有効性は同等であることが示唆された。さらに，COL7 に対する IgG 抗体を評価したところ，血清サンプルが得られた 22 例中 1 例（4.5%）がベースライン時に抗 COL7 抗体陽性であった。ベースライン時に陰性で，第 26 週の血清サンプルが得られた 18 例のうち 13 例が試験終了時までに陽転した。一方，一次創傷ペアの奏効率を事後解析した結果，抗 COL7 抗体の陽転の有無にかかわらず，B-VEC による持続的な創傷閉鎖の有効性は同等であることが示唆された。現時点では，HSV-1，COL7 のそれぞれに対する抗体は B-VEC の有効性に影響を与えないことが示されているが，長期的な影響については今後確認していく必要がある。

2.8　海外延長試験（B-VEC-EX-02 試験）[10]

GEM-3 試験に参加した患者（継続患者）24 例，および海外第Ⅲ相試験に参加していない，遺伝子検査により DEB 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，B-VEC の安全性および有効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，B-VEC を週 1 回投与した。第Ⅲ相試験で B-VEC による治療を受けた創傷を，延長試験の特定の時点で再評価し，効果の持続性を確認した。長期延長試験における創傷の完全閉鎖は，第Ⅲ相試験でベースライン時に選択された創傷部位との正確な比較に基づいて決定された。B-VEC 投与完了後，創傷が完全閉鎖していた患者の割合は，3 カ月時点で 84.2%，6 カ月時点で 61.1%，9 カ月時点で 82.4%，12 カ月時点で 62.5%であった。

2.9　国内第Ⅲ相延長試験（B-VEC-EX-02-JP 試験）[11]

遺伝子検査により DEB と確定診断された 2 カ月齢以上の日本人の DEB 患者 5 例を対象に，B-VEC

の有効性およ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。治療期間は 52 週間であり，被験者は第 1 週から第 26 週まで毎週来院し，B-VEC が投与された。主要評価項目である 6 カ月後の一次創傷の完全治癒は，解析対象 4 例すべてで達成された。

2.10 安 全 性[7)～11)]

第Ⅲ相試験では，有害事象が 31 例中 18 例（58.1％）に 45 件報告された。治験担当医師により治験製品との因果関係が否定できないと判断された有害事象は，紅斑 1 例（3.2％）であった。重篤な有害事象は 3 例に発現したが，治験担当医師により治験製品と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。試験期間中の死亡例はなく，治療や試験の早期中止に至った有害事象もなかった。海外長期延長試験での有害事象の発現率は，全体で 74.5％（35/47 例），継続患者で 70.8％（17/24 例），新規患者で 78.3％（18/23 例）であり，有害事象の大部分は軽度または中等度であった。14 例に重篤な有害事象が認められたが，治験製品に関連した重篤な有害事象は認められなかった。治療または試験中止に至った有害事象は認められなかった。治験担当医師により治験製品と少なくとも関連があるかもしれないと判断された有害事象として，創部出血が 1 例に認められたが，投与当日に消失した。国内第Ⅲ相延長試験では，5 例中 4 例（80％）に軽度または中等度の有害事象が報告された。重篤な有害事象は認められず，治療中止に至った有害事象も認められなかった。治験薬に関連があるとされた有害事象はなかった。

3 臨 床 実 践

3.1 カルタヘナ法の適応と遵守

B-VEC を臨床で使用するにあたっては，遺伝子組換え製品という点から，「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，遺伝子組換え生物等の拡散防止措置を講じる必要がある。本製品は遺伝子組換え生物等の第一種使用規程の承認を取得しており，製剤の調製は，当該使用規程に定められた調製時の同意事項を満たす治療施設，または調製施設内の他の区域と明確に区別された作業室でのみ実施できる。また，本製品は最適使用推進ガイドラインが厚生労働省より発出された製品であり，初回投与は治療の責任者に関する要件を満たす医師の管理下の元実施される必要がある。2 回目以降は，主治医が適切に投与できると判断した場合に限り，患者または介護者による在宅での投与が認められており，適切な手技および拡散防止措置を遵守した上で投与を行うことができる。このように，B-VEC は在宅投与が可能な遺伝子治療用製品である一方，環境中への遺伝子組換え生物等の拡散を防止する観点から，カルタヘナ法および第一種使用規程に基づいた厳格な管理の下で使用されなければならない。

3.2 用法・用量および投与方法[12)]

B-VEC は，製剤と HPMC ゲルを混合して調製し，投与用シリンジに充填した後，投与まで冷凍保存する。使用時に解凍し，通常，週 1 回，調製後の B-VEC を約 1 cm 間隔の格子状となるよう皮膚創傷部に滴下塗布する（**図 6**）。1 週間当たりの最大投与量（最大投与液量）は，3 歳未満の患者では 2×10^9 PFU（1 mL），3 歳以上の患者では 4×10^9 PFU（2 mL）である。創傷面積 1 cm^2 当たりの投与量は 2×10^7 PFU（10 μL）を目安とする。約 1 cm 間隔の格子状の投与パターンは，その後に疎水性被覆材で創傷部を覆うことで，本剤が創傷面全体に均一に広がるよう設計されている。この投与方法により，創傷全体へ治療遺伝子を効率的に送達するとともに，薬剤の偏在を防ぐことが期待される。

3.3 投与後の被覆と臨床での工夫

B-VEC 投与後は，投与部位を患部よりやや大きい疎水性被覆材（一次被覆材）で覆う必要がある。一次被覆材で投与部位を被覆することにより，B-VEC と標的細胞との接触が維持され，効率的な感染が期待される。さらに，その上から通常使用している創傷被覆材（二次被覆材）で保護することで，一連の処置が完了する（**図 7**）。

臨床試験では疎水性被覆材としてラップが使用されていたことから，実臨床においてもラップが第一選択として用いられている。一方，製造販売後の使用経験から，ラップの貼付に伴う不快感，臭い，瘙痒などが課題として認識されるようになった。米国では，2023 年の発売以降，ラップに代わる疎水性被覆材が検討され，現在では患者の嗜好や使用状況に応じて複数の被覆材が選択肢として提示されている（**図 8**）。メピレックスライトは本来吸収性を有

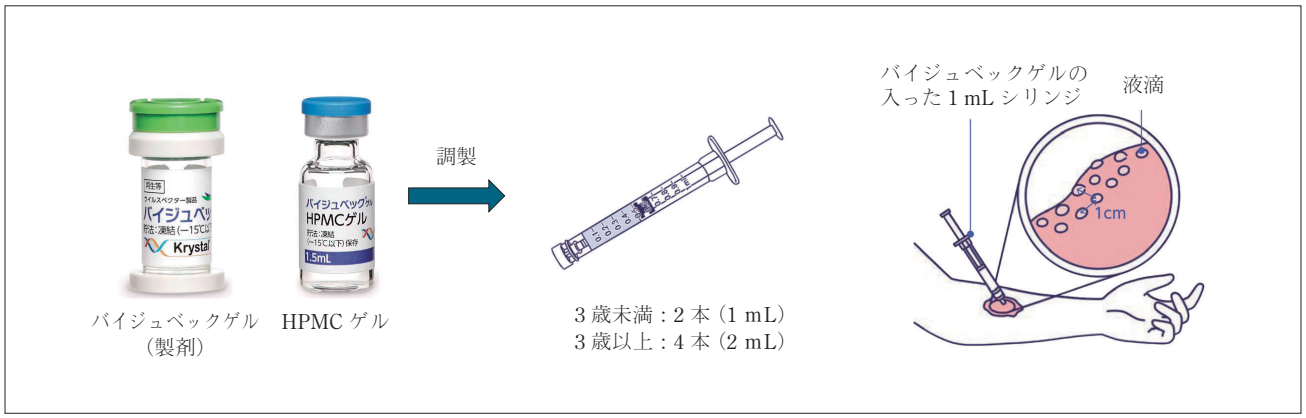


図 6　B-VEC の調製と投与方法

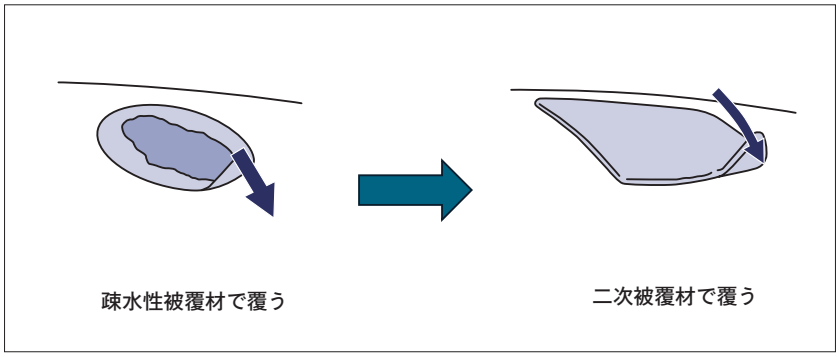


図 7　投与後の被覆方法

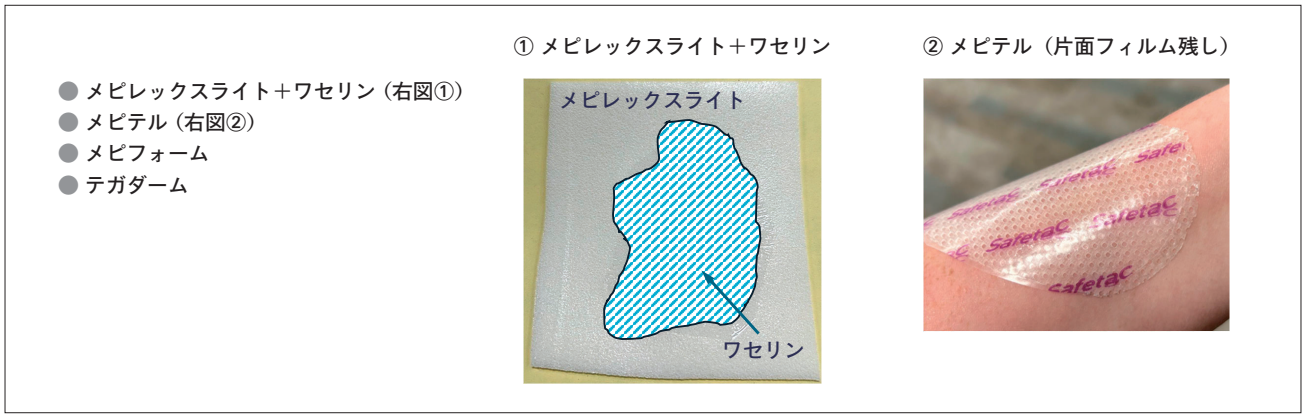


図 8　疎水性被覆材（一次被覆材）の代替

するため，そのままでは疎水性被覆材としての使用には適さないが，ワセリンを塗布することで吸収性を減弱し，疎水性被覆材として使用することが可能である（**図 8 ①**）。一方，メピテルは両面の保護フィルムを剥離すると多孔性となり，製剤が外部へ漏出し，創面への効率的な感染が阻害される可能性がある。そのため，片面の保護フィルムを残して製剤の漏出を防ぐことで，疎水性被覆材として機能させることが可能である（**図 8 ②**）。

疎水性被覆材の選択にあたっては，① 漏出を防止し皮膚への浸透・感染を効率化する疎水性被覆材であること，② B-VEC の安定性に影響を及ぼさないこと，③ 患者の貼付時の不快感が少ないこと，の三点に留意する必要がある。特に二点目の観点から，銀含有創傷被覆材の使用には注意が必要である。細菌感染予防を目的として，銀含有創傷被覆材（アクアセル Ag，メピレックス Ag など）が使用される場合があるが，銀は種々の細菌に対して抗菌作

用を示し，HSV-1 に対しても抗ウイルス作用を有することが知られている[13]。そのため，B-VEC の活性に影響を及ぼす可能性を考慮し，B-VEC 投与前後の被覆材として銀含有創傷被覆材を使用することは避けることが望ましい。また，同様の観点から，銀含有外用剤についても B-VEC 投与前後の使用を控えることが望ましい。

二次創傷被覆材については，基本的には患者が日常診療で使用している創傷被覆材を継続して使用することが可能である。ただし，B-VEC 投与中，一次創傷被覆材を安定して保持する必要があるため，二次創傷被覆材には，一次創傷被覆材のずれや剥離を防ぐことができる程度の粘着性と，体動や関節運動に追従できる柔軟性を有することが望ましい。また，一次創傷被覆材の辺縁から漏出した浸出液や製剤を吸収できる適度な吸収性を備えていることも重要である。メピレックストランスファーのように，浸出液を外側の被覆材へ移送する性質を有する創傷被覆材を使用する場合には，浸出液のみならず，一次創傷被覆材の辺縁から漏出した B-VEC 製剤の一部も外側へ移行する可能性がある。そのため，単独で使用するのではなく，漏出した浸出液や製剤を確実に吸収・保持できる吸収性ドレッシング材を併用することが重要である。

3.4 B-VEC による治療戦略の変化

B-VEC の登場により，DEB の治療戦略は大きく変化すると考えられる。従来の DEB 診療では，創傷被覆材による創面の保護，感染予防，疼痛・瘙痒の管理など，個々の症状や合併症に対する支持療法が治療の中心であった。これに対し，B-VEC は *COL7A1* 遺伝子を創傷局所へ直接送達し，機能的な COL7 の発現および係留線維の形成を促すことにより，疾患の原因に直接介入する治療である。したがって，B-VEC の導入によって，従来の創傷管理を継続しながら，個々の創傷について積極的な閉鎖を目指すという新たな治療戦略が可能となった。

一方，DEB 患者では全身に多数の創傷が存在することが多く，B-VEC には 1 週間当たりの最大投与量が設定されていることから，すべての創傷を同時に治療することは必ずしも現実的ではない。そのため，実臨床では，治療対象とする創傷の優先順位を決定することが重要となる。例えば，長期間治癒しない慢性創傷，疼痛や浸出液が多い創傷，衣服との摩擦や日常動作によって繰り返し損傷する部位，患者の QOL への影響が大きい創傷などを優先的に治療し，創傷閉鎖が得られた後に次の創傷へ治療対象を移していくことが考えられる。このように，B-VEC による治療では，個々の創傷を評価しながら治療対象を段階的に選択していくという視点が重要になる。

さらに，B-VEC の治療効果を十分に引き出すためには，薬剤を投与することだけでなく，創床の状態を適切に管理することも重要である。感染や過剰な浸出液，壊死組織などが認められる場合には，それらを適切に管理した上で治療を行う必要がある。したがって，B-VEC 導入後も従来の創傷管理の重要性が低下するわけではなく，適切な創傷管理と遺伝子治療を組み合わせることが，今後の DEB 治療の基本となると考えられる。

また，2 回目以降の投与については，主治医が適切に投与できると判断した場合，患者または介護者による在宅投与が可能である。この点は，長期にわたり週 1 回の治療を継続する必要がある DEB 患者にとって，通院負担を軽減しながら継続的な治療を行う上で重要であり，今後は医療機関と患者・家族が連携しながら治療を継続する新たな診療体制の構築も求められる。

3.5 今後の展望

今後，B-VEC を DEB 診療においてより適切に活用していくためには，実臨床における長期的な有効性および安全性に関する知見を蓄積していく必要がある。特に，B-VEC は反復投与を前提とする治療であることから，治療の継続に伴う免疫応答については慎重に評価する必要がある。これまでの臨床試験では，抗 HSV-1 抗体や抗 COL7 抗体の出現が B-VEC の有効性に明らかな影響を及ぼすことは示されていないが，長期にわたる反復投与によって中和抗体を含む免疫応答が変化し，治療効果が低下する可能性については，今後も継続して検討する必要がある。

また，DEB の慢性創傷では，創部の線維化，創床の状態，感染やバイオフィルム形成など，創傷治癒を妨げる複数の因子が存在する。B-VEC の治療効果を十分に引き出すためには，単に製剤を投与するだけではなく，創床の状態を適切に評価し，必要に応じてバイオフィルムや壊死組織への対応を行う

など，創傷環境を整えることも重要である。一方，DEB 患者では創部の処置そのものが強い疼痛を伴うことがあり，デブリードマンやバイオフィルム除去を行う際には，患者負担を十分に考慮した疼痛管理も重要な課題となる。

さらに，これまで B-VEC の有効性は主として RDEB 患者を対象として示されている。RDEB では *COL7A1* 遺伝子異常によって COL7 の発現量が著しく低下あるいは欠失していることから，正常 *COL7A1* 遺伝子を導入する B-VEC の治療効果を理解しやすい。一方，顕性栄養障害型表皮水疱症（DDEB：dominant dystrophic epidermolysis bullosa）の多くは，変異 COL7 によるドミナントネガティブ効果によって発症する。このため，B-VEC によって正常 COL7 を追加発現させた場合に，どの程度臨床効果が得られるかについては十分な知見が蓄積されていない。DDEB 患者は臨床試験における症例数も限られていることから，今後，遺伝子型や病態の違いを踏まえた有効性の検討が必要である。

4　おわりに

世界初の外用遺伝子治療製品である B-VEC は，2025 年 7 月 24 日に指定難病である栄養障害型表皮水疱症を効能・効果として本邦で承認され，保険適用となった。本剤は，*COL7A1* 遺伝子を創傷局所へ送達することで疾患の根本原因にアプローチする新たな治療法であり，創傷の完全閉鎖が期待される。また，遺伝子組換え製品であるため，使用に際してはカルタヘナ法に基づく拡散防止措置を遵守する必要がある一方，患者または介護者による在宅投与が可能な初めての遺伝子治療製品であり，通院負担の軽減や患者の QOL 向上への寄与も期待される。

発売後の臨床経験を通じて，投与方法や被覆材の選択・使用方法など，より効果的かつ適切な治療を行うための工夫が重ねられている。今後，実臨床におけるさらなるエビデンスの蓄積を通じて，B-VEC の治療効果を最大限に引き出すための最適な治療方法が確立されることが期待される。

謝　辞

本論文の作成にあたり，ベレマゲン ゲペルパベクのデータ提供ならびにメディカルライティングの支援をクリスタルバイオテック・ジャパン株式会社メディカル本部藤森郁男氏より受けた。

利益相反

本論文の投稿に関わる費用は，クリスタルバイオテック・ジャパン株式会社が負担した。著者は同社から講演料を受領している。

文　献

1）令和 2 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業分担研究報告書「表皮水疱症の全国疫学調査（患者数の推計）
2）Roizman B, et al. Herpes Simplex Viruses. *In*: Fields Virology, 7th ed.
3）Milone MC, et al. Leukemia. **32**: 1529-1541 (2018)
4）Wold WSM, et al. Curr Gene Ther. **13**: 421-433 (2013)
5）Wang D, et al. Nat Rev Drug Discov. **18**: 358-378 (2019)
6）宮川世志幸．日医大医会誌．**19**: 218-223 (2023)
7）Gurevich I, et al. Nat Med. **28**: 780-788 (2022)
8）バイジュベック®ゲル，クリスタルバイオテック・ジャパン株式会社，再生医療等製品インタビューフォーム（2025 年 8 月作成 第 1 版）
9）Guide SV, et al. N Engl J Med. **387**: 2211-2219 (2022)
10）Marinkovich MP, et al. Am J Clin Dermatol. **26**: 623-635 (2025)
11）Natsuga K, et al. J Dermatol. **52**: 1494-1502 (2025)
12）バイジュベック®ゲル，クリスタルバイオテック・ジャパン株式会社、総合製品情報概要
13）Gaikwad S, Ingle A, Gade A, et al. Int J Nanomedicine. **8**: 4303-4314 (2013)