献血ヴェノグロブリン **IH 5%**静注 **0.5g/10mL**
献血ヴェノグロブリン **IH 5%**静注 **1g/20mL**
献血ヴェノグロブリン **IH 5%**静注 **2.5g/50mL**
献血ヴェノグロブリン **IH 5%**静注 **5g/100mL**
献血ヴェノグロブリン **IH 5%**静注 **10g/200mL**

献血ヴェノグロブリン **IH 10%**静注 **0.5g/5mL**
献血ヴェノグロブリン **IH 10%**静注 **2.5g/25mL**
献血ヴェノグロブリン **IH 10%**静注 **5g/50mL**
献血ヴェノグロブリン **IH 10%**静注 **10g/100mL**
献血ヴェノグロブリン **IH 10%**静注 **20g/200mL**

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.4　非臨床試験の概括評価

一般社団法人日本血液製剤機

目次

2.4　非臨床試験の概括評価 4
2.4.1　薬理試験計画概略 4
2.4.1.1　効力を裏付ける試験 4
2.4.2　試験結果 4
2.4.2.1　効力を裏付ける試験 4
2.4.3　総括及び結論 5
2.4.4　参考文献 5

略号一覧表

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）
CDC	Complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
DSA	Donor-specific anti-HLA antibody	ドナー特異的抗 HLA 抗体
HLA	Human Leukocyte Antigen	ヒト白血球抗原
Tg	Transgenic	遺伝子導入
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G

2.4 非臨床試験の概括評価

本申請は、既承認製剤（開発記号：GB-0998、販売名：献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g/10 mL、同 1 g/20 mL、同 2.5 g/50 mL、同 5 g/100 mL 及び同 10 g/200 mL 並びに献血ヴェノグロブリン IH10%静注 0.5 g/5 mL、同 2.5 g/25 mL、同 5 g/50 mL、同 10 g/100 mL 及び同 20 g/200 mL）の効能追加である。今回、新たに実施した効能追加に係る薬理試験「効力を裏付ける試験」をもとに概括評価を記載する。

2.4.1 薬理試験計画概略

2.4.1.1 効力を裏付ける試験

腎移植において、レシピエントの有するドナー特異的抗 HLA 抗体（DSA）は、腎移植後の抗体関連急性拒絶反応を引き起こし、移植腎の廃絶に繋がることが報告されている [1)]。すなわち、DSA 陽性レシピエントにおける移植腎廃絶を防ぐためには、移植前に脱感作療法を施行し、DSA を陰性化させることが重要だと考えられる [2)]。

GB-0998 の薬効評価を実施するに当たり、ヒトの DSA 陽性レシピエントを想定したマウスモデルを作製した。すなわち、HLA-A2 発現トランスジェニックマウス（C57BL/6-Tg(HLA-A2.1)1Enge/J、以下、HLA-A2 発現 Tg マウス）の皮膚移植により、抗 HLA-A2 抗体が増加する高感作モデルを作製した [3)]。GB-0998 の脱感作作用の評価は、臨床で用いられている組織適合性検査である complement dependent cytotoxicity（CDC）検査及び Luminex 法による抗体検査を改変して実施した。

2.4.2 試験結果

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

(1) GB-0998 投与による HLA-A2 高感作モデルで増加した抗 HLA-A2 抗体量の減少効果

C57BL6/J マウスに HLA-A2 発現 Tg マウスの皮膚を移植することで、血清中の抗 HLA-A2 抗体量が増加した。GB-0998 を 1 g/kg の用量で移植 13 日後から 4 日間連続静脈内投与することにより、生理食塩液群に比べて用量依存的かつ有意に抗 HLA-A2 抗体量が減少した。また、その効果は、最終投与 8 日後においても持続することが示された。

この GB-0998 による抗 HLA-A2 抗体量の減少は、GB-0998 による血清中マウス IgG 濃度の低下と連動する可能性が推測された。

(2) HLA-A2 高感作モデルにおける GB-0998 の CDC 陽性率低下作用

HLA-A2 発現 Tg マウスの皮膚を移植した C57BL6/J マウスの血清は、HLA-A2 を発現したヒト T リンパ芽球株化細胞（CCL-120.1 細胞）に対して CDC を誘導した。GB-0998 を 1 g/kg の用量で移植 13 日後から 4 日間連続静脈内投与して 1 日後のマウスの血清は、生理食塩液群の血清に比べて用量依存的かつ有意に CDC 陽性率が低下した。また、その効果は、最終投与 8 日後においても持続することが示された。

2.4.3　総括及び結論

HLA-A2 高感作モデルにおいて、GB-0998 は、1 g/kg の用量で移植 13 日後から 4 日間連続静脈内投与することにより、抗 HLA-A2 抗体量の減少効果及び CDC 陽性率の低下作用を示した。また、その作用は、最終投与 8 日後まで持続することが示された。

2.4.4　参考文献

2.4 における参考文献	添付する文献番号
1) Lefaucheur C, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, Nochy D, Andrade J, Antoine C, et al. Clinical relevance of preformed HLA donor-specific antibodies in kidney transplantation. Am J Transplant. 2008; 8: 324-31.	4.3-1
2) Morath C, Opelz G, Zeier M, Süsal C. Prevention of antibody-mediated kidney transplant rejection. Transpl Int. 2012; 25: 633-45.	4.3-2
3) Wu GD, He Y, Chai NN, Toyoda M, Dunn R, Kehry MR, et al. Anti-CD20 antibody suppresses anti-HLA antibody formation in a HLA-A2 transgenic mouse model of sensitization. Transpl Immunol. 2008; 19: 178-86.	4.3-3