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）

2.6.1　緒言

一般社団法人日本血液製剤機構

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）
AMR	Antibody mediated rejection	抗体関連型拒絶反応
DSA	Donor-specific anti-HLA antibody	ドナー特異的抗 HLA 抗体
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IVIG	Intravenous immunoglobulin	静注用人免疫グロブリン
ITP	Idiopathic thrombocytopenic purpura	特発性血小板減少性紫斑病
Tg	Transgenic	遺伝子導入
Fc γ RIIB	Fcγ receptor IIB	Fc ガンマ受容体 IIB

2.6.1　緒言

GB-0998 は、天然型のヒト IgG からなる静注用人免疫グロブリン製剤（IVIG）であり、1 万人以上の健常人ドナーの血液に由来する多種多様な抗体が含まれる製剤である。

IVIG は、重症感染症、自己免疫疾患（特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、川崎病の急性期、多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、天疱瘡、ギラン・バレー症候群など）及び免疫不全（低並びに無ガンマグロブリン血症等の獲得免疫障害）に対する治療薬として広く用いられている。臓器移植領域においては、IVIG を用いた術前の脱感作療法により抗体関連型拒絶反応（AMR）の発症頻度が低下することが報告されている[1),2)]。IVIG には、外来抗原および抗イディオタイプ抗体による自己抗体の中和作用、オプソニン化作用、補体活性化作用、Fc 受容体を介した免疫関連細胞の活性化／抑制作用、FcRn を介した抗体の異化代謝作用など、多彩な薬理作用が報告されている[3)]。IVIG は、１つの疾患に対して、これらの作用が複雑に組み合わさって有効性を発揮すると考えられているが、その全容は十分に解明されていない。

腎移植には、生体腎移植と献腎移植とがあるが、本邦で施行されている腎移植の多くは、生体腎移植であり、近親者からの臓器提供に依存している。ドナーとレシピエントのマッチングは、組織適合性検査により判定され、高度に感作された患者（レシピエント）は移植腎廃絶の可能性が高いことから通常は移植の適応とはならない。しかし、移植前に抗ドナー抗体を低下（脱感作）できれば移植が可能となることから、IVIG を含む複数の治療手段を組み合わせた脱感作療法が試みられている。

本研究では、ヒトの DSA 陽性レシピエントを想定したマウスモデルである HLA-A2.1 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）の皮膚をバックグラウンド系統の C57BL/6J に移植して、HLA-A2 抗原に対する抗体を特異的に産生する高感作モデルを作製し[4)]、GB-0998 の脱感作作用について薬効評価を実施した。

参考文献

2.6.1 における参考文献		添付する文献番号
1)	Morath C, Opelz G, Zeier M, Süsal C. Prevention of antibody-mediated kidney transplant rejection. Transpl Int. 2012; 25: 633-45.	4.3-2
2)	Montgomery RA, Lonze BE, King KE, Kraus ES, Kucirka LM, Locke JE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. N Engl J Med. 2011; 365: 318-26.	
3)	Tha-In T, Bayry J, Metselaar HJ, Kaveri SV, Kwekkeboom J. Modulation of the cellular immune system by intravenous immunoglobulin. Trends Immunol. 2008; 29: 608-15.	
4)	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

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）

2.6.2　薬理試験の概要文

一般社団法人日本血液製剤機構

目次

2.6.2　薬理試験の概要文 4
2.6.2.1　まとめ 4
2.6.2.2　効力を裏付ける試験 4
2.6.2.3　副次的薬理試験 11
2.6.2.4　安全性薬理試験 11
2.6.2.5　薬理学的薬物相互作用 11
2.6.2.6　考察及び結論 11
2.6.2.7　図表 12
2.6.2.8　参考文献 13

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
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IVIG	Intravenous immunoglobulin	静注用人免疫グロブリン
ITP	Idiopathic thrombocytopenic purpura	特発性血小板減少性紫斑病
MFI	Mean fluorescence intensity	平均蛍光強度
Tg	Transgenic	遺伝子導入

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

(1)　効力を裏付ける試験

1)　マウス HLA-A2 高感作モデルにおける GB-0998 の脱感作作用（用量依存性試験）

HLA-A2 発現 Tg マウスの皮膚移植による HLA-A2 高感作モデルを作製し、GB-0998 の脱感作作用について検討した。多検体蛍光ビーズ測定装置 Luminex を用いた抗体検査において、HLA-A2 高感作モデルの血清中に抗 HLA-A2 抗体量の増加を認めた。GB-0998 は、増加した抗 HLA-A2 抗体量を用量依存的に減少させ、1 g/kg の用量で移植 13 日後から 4 日間連続静脈内投与において有意差を認めた。

また、リンパ球クロスマッチ検査として実施した CDC Assay において、HLA-A2 高感作モデルの血清は、HLA-A2 を発現しているヒト 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 は、CDC 陽性率を用量依存的に低下させ、1 g/kg の用量で移植 13 日後から 4 日間連続静脈内投与において有意差を認めた。

2)　マウス HLA-A2 高感作モデルにおける GB-0998 の脱感作作用（薬効持続性試験）

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において、HLA-A2 高感作モデルの血清中に増加した抗 HLA-A2 抗体量を有意に減少させ、最終投与の 1 日後および 8 日後の双方で有意差を認めた。また、GB-0998 は、同投与条件において、HLA-A2 高感作モデルの血清により誘導された CDC 陽性率の上昇を有意に低下させ、最終投与の 1 日後および 8 日後の双方において有意差を認めた。

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

(1)　マウス HLA-A2 高感作モデルにおける GB-0998 の脱感作作用（用量依存性試験）　……
資料 4.2.1.1-1

［方　法］

HLA-A2 発現 Tg マウスの皮膚をそのバックグラウンド系統である C57BL/6J に移植することにより、ドナー抗原（HLA-A2）に対する DSA（抗 HLA-A2 抗体）を特異的に産生する高感作モデルを作製した [1)]。

GB-0998 は、移植 13 日後より、0.1 または 1 g/kg の用量で 1 日 1 回、4 日間連続尾静脈内投与した。無処置群及び生理食塩液群には、GB-0998 と同じ投与容量の生理食塩液（20 mL/kg）を同様に投与した。

薬剤最終投与 1 日後（移植 17 日後）に分取した血清を用いて、多検体蛍光ビーズ測定装置 Luminex を用いた抗体検査により、DSA の平均蛍光強度（MFI 値）を測定した。また、同じ血清を用いて、CDC Assay により CDC 陽性率を測定した。ELISA 法により各個体の血清中のマウス IgG 濃度を測定した。

評価モデルの成立は、Student’s t-test による統計解析にて、無処置群と比較して生理食塩液群の DSA の MFI 値が有意に増加していること、CDC 陽性率及びマウス IgG 濃度が有意に上昇していることをもって判定した。生理食塩液群と GB-0998 の各用量群の差については、

Dunnett の多重比較検定による統計解析を行った。また、Dunnett の多重比較検定において、GB-0998 投与により有意差を認めた項目は、その用量反応性を直線回帰分析した。

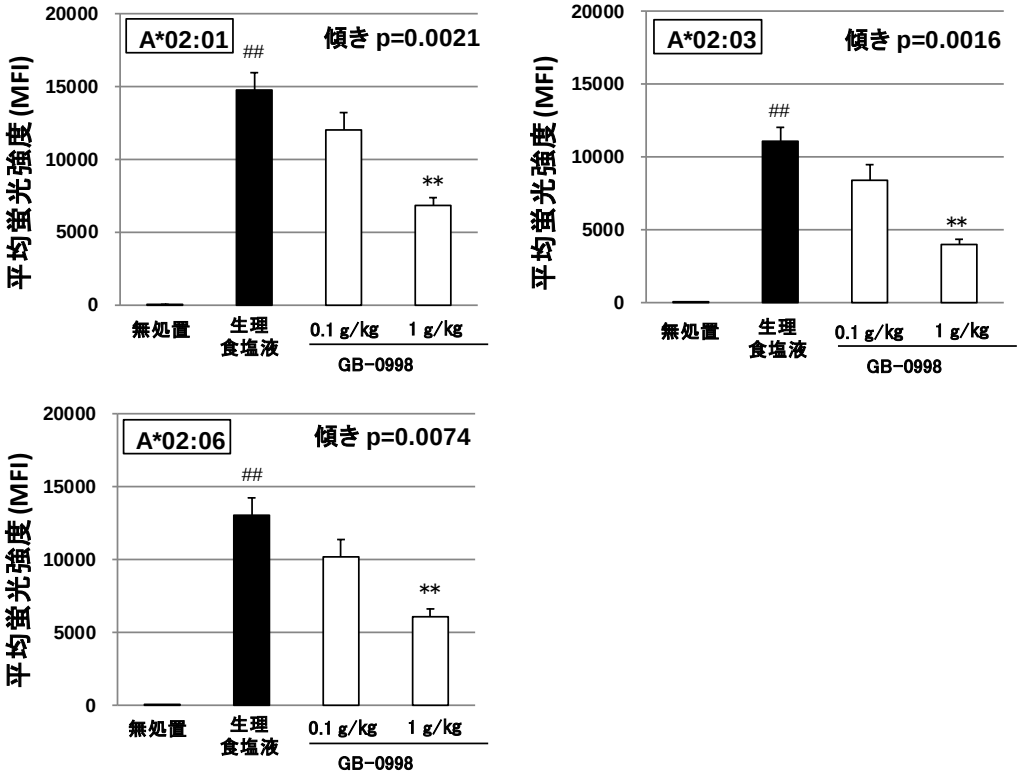
［成　績］

DSA の MFI 値について、生理食塩液群は無処置群に比べ、HLA-A2（A*02:01, A*02:03, A*02:06）の抗原ビーズと反応する抗体（抗 HLA-A2 抗体）が存在することを示す MFI 値の有意な増加を認めた。一方、GB-0998 群は、生理食塩液群に比べ、MFI 値の減少を認め、1 g/kg の用量で有意差を認めた（全て $p<0.01$）。直線回帰分析により、傾きに有意差を認めたことより（全て $p<0.01$）、GB-0998 は、用量依存的に抗 HLA-A2 抗体量を減少させることが示された（図 2.6.2.2-1）。

GB-0998 投与による抗ドナー特異的抗体量の減少は、血清中のマウス IgG 濃度の低下と連動している可能性が考えられたため、マウス IgG 濃度を測定した。生理食塩液群のマウス IgG 濃度は、無処置群に比べ有意に上昇した。GB-0998 投与により、血清中 IgG 濃度は低下し、0.1 g/kg の用量より有意差を認めた（$p<0.01$）。直線回帰分析により、傾きに有意差を認めたことから（$p<0.01$）、GB-0998 は、用量依存的に血清中の IgG 濃度を低下させることが示された（図 2.6.2.2-2）。

HLA-A2 抗原を発現している CCL-120.1 細胞を用いて、血清による CDC を検討した。生理食塩液群の血清による CDC 陽性率は、無処置群に比べ有意に上昇した。一方、GB-0998 投与群では、生理食塩液群で増加した CDC 陽性率が低下し、1 g/kg の用量で有意差を認めた（$p<0.01$）。直線回帰分析の結果、傾きに有意差を認めたことから（$p<0.01$）、GB-0998 は、用量依存的に CDC 陽性率を低下させることが示された（図 2.6.2.2-3）。

図 2.6.2.2-1　HLA-A2 高感作モデルにおける GB-0998 の抗ドナー特異的抗体量の減少効果



グラフは、平均蛍光強度（MFI）の平均値±標準誤差で示した。

無処置群 (n=4)，生理食塩液群及び GB-0998 の各用量群 (各群 n=8)

##p<0.01 vs. 無処置群 (Student's t-test)

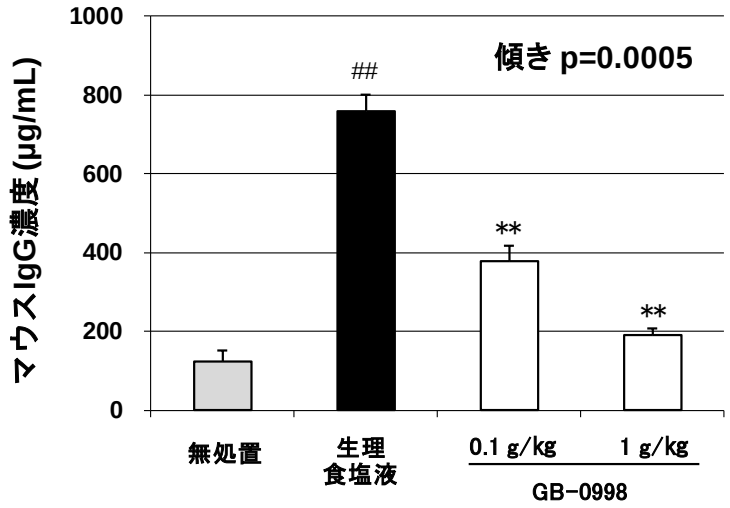
**p<0.01 vs. 生理食塩液群 (Dunnett　多重比較)

直線回帰分析（0.1 g/kg 群及び 1 g/kg 群）の傾きの p 値をグラフ中に示した。

※HLA 型は、解析ソフトの出力に従い、4 桁のアリル#で表記した［例 A*02:01 ］

（#同一の血清学的 HLA 型でアミノ酸変異を伴うサブタイプを示す)。

図 2.6.2.2-2　HLA-A2 高感作モデルにおける GB-0998 の血清中マウス IgG 濃度低下作用



グラフは、血清中マウス IgG 濃度（μg/mL）の平均値±標準誤差で示した。

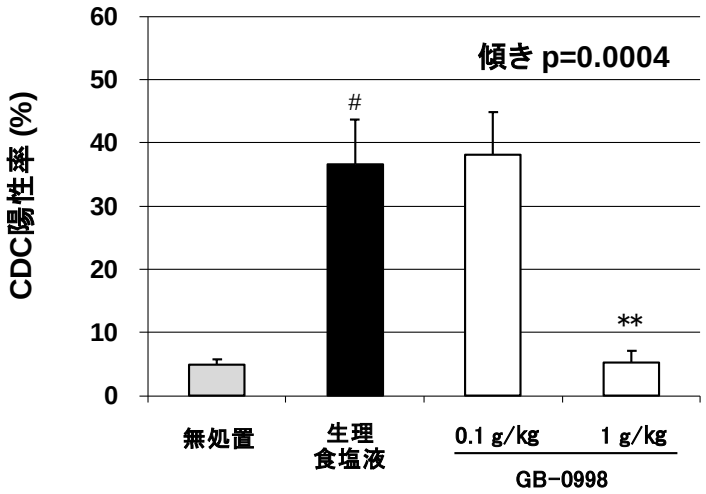
無処置群 (n=4)，生理食塩液群及び GB-0998 の各用量群 (各群 n=8)

##p<0.01 vs. 無処置群 (Student's t-test)

**p<0.01 vs. 生理食塩液群 (Dunnett　多重比較)

直線回帰分析（0.1 g/kg 群及び 1 g/kg 群）の傾きの p 値をグラフ中に示した。

図 2.6.2.2-3　HLA-A2 高感作モデルにおける GB-0998 の CDC 陽性率低下作用



グラフは、CDC 陽性率（%）の平均値±標準誤差で示した。

無処置群 (n=4)，生理食塩液群及び GB-0998 の各用量群 (各群 n=8)

#p<0.05 vs. 無処置群 (Student's t-test)

**p<0.01 vs. 生理食塩液群 (Dunnett　多重比較)

直線回帰分析（0.1 g/kg 群及び 1 g/kg 群）の傾きの p 値をグラフ中に示した。

(2)　マウス HLA-A2 高感作モデルにおける GB-0998 の脱感作作用（薬効持続性試験）……
資料 4.2.1.1-2

［方　法］

HLA-A2 発現 Tg マウスの皮膚をそのバックグラウンド系統である C57BL/6J に移植することにより、HLA-A2 に対する DSA を特異的に産生する高感作モデルを作製した [1)]。

GB-0998 は、移植 13 日後より、1 g/kg の用量で 1 日 1 回、4 日間連続尾静脈内投与した。無処置群及び生理食塩液群には、GB-0998 と同じ投与容量の生理食塩液（20 mL/kg）を同様に投与した。

薬剤最終投与 1 日後（移植 17 日後）および 8 日後（移植 24 日後）に分取した血清を用いて、多検体蛍光ビーズ測定装置 Luminex を用いた抗体検査により、DSA の MFI 値を測定した。同じ血清を用いて、CDC Assay により CDC 陽性率を測定した。また、ELISA 法により各個体の血清中のマウス IgG 濃度を測定した。

評価モデルの成立は、Student’s t-test による統計解析にて、無処置群と比較して生理食塩液群の DSA の MFI 値が有意に増加していること、CDC 陽性率及びマウス IgG 濃度が有意に上昇していることをもって判定した。生理食塩液群と GB-0998 群の差は、Student’s t-test により統計解析した。

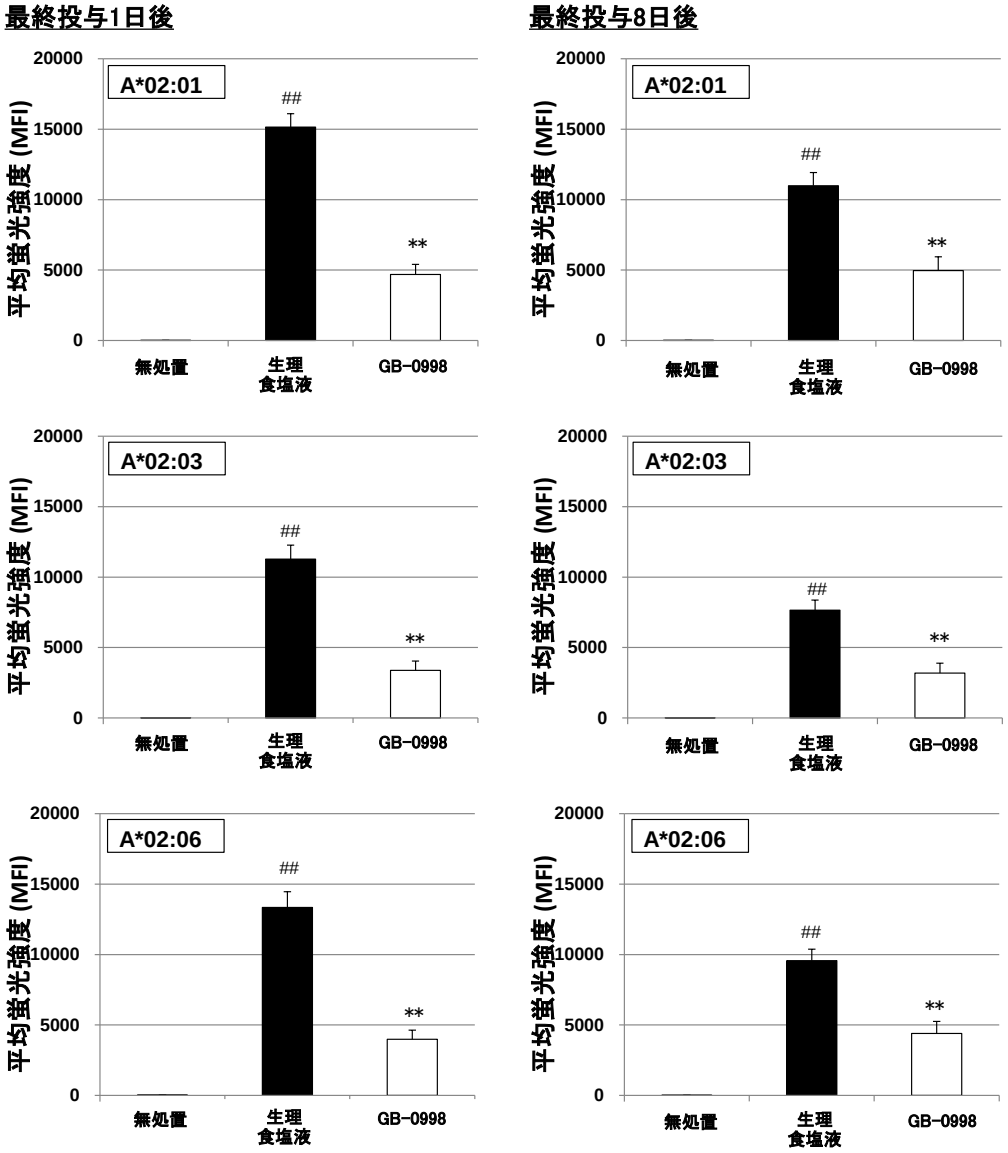
［成　績］

DSA の MFI 値について、生理食塩液群は、無処置群に比べ、HLA-A2（A*02:01, A*02:03, A*02:06）の抗原ビーズと反応する抗体（抗 HLA-A2 抗体）が存在することを示す MFI 値の増加を最終投与 1 日後及び 8 日後の血清の双方に認めた。一方、GB-0998 投与群は、生理食塩液群に比べ MFI 値の減少を認め、その効果は、最終投与 8 日後においても有意に維持していた（各時点共に $p<0.01$、図 2.6.2.2-4）。

マウス IgG 量について、生理食塩液群の血清中 IgG 濃度は、無処置群に比べ有意に上昇した。GB-0998 投与群は、生理食塩液群に比べ血清中 IgG 濃度の有意な低下を認め、その効果は最終投与 8 日後においても有意な低値を維持した（各時点共に $p<0.01$、図 2.6.2.2-5）。

CDC について、生理食塩液群の血清の CDC 陽性率は、無処置群に比べ有意に上昇した。一方、GB-0998 投与群では、生理食塩液群に比べ CDC 陽性率の低下を認め、その効果は、最終投与 8 日後においても有意な低値を維持した（各時点共に $p<0.01$、図 2.6.2.2-6）。

図 2.6.2.2-4　HLA-A2 高感作モデルにおける GB-0998 の抗ドナー特異的抗体量の減少効果



グラフは、平均蛍光強度（MFI）の平均値±標準誤差で示した。

無処置群 (n=4)，生理食塩液群及び GB-0998 群 (各群 n=8)

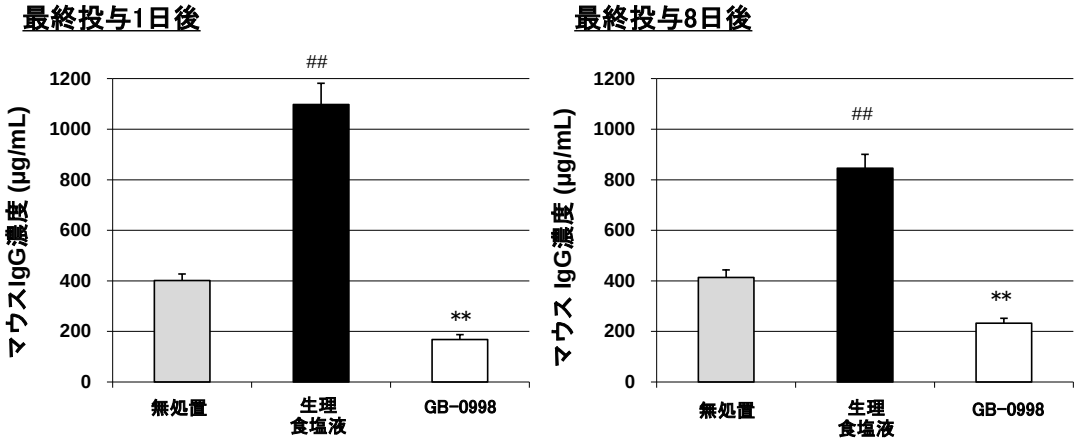
##p<0.01 vs. 無処置群 (Student’s t-test)

**p<0.01 vs. 生理食塩液群 (Student’s t-test)

※HLA 型は、解析ソフトの出力に従い、4 桁のアリル#で表記した［例 A*02:01 ］

（#同一の血清学的 HLA 型でアミノ酸変異を伴うサブタイプを示す）。

図 2.6.2.2-5　HLA-A2 高感作モデルにおける GB-0998 の血清中マウス IgG 濃度低下作用



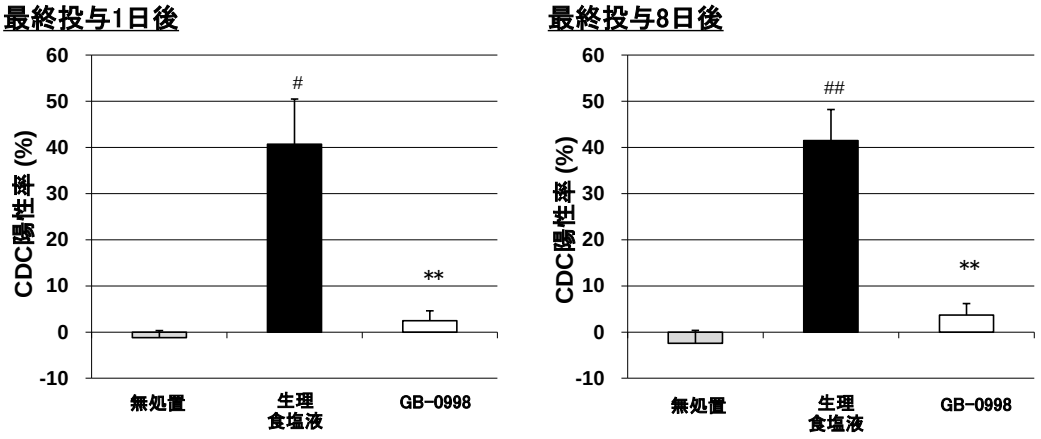
グラフは、血清中マウス IgG 濃度（μg/mL）の平均値±標準誤差で示した。

無処置群 (n=4)，生理食塩液群及び GB-0998 群 (各群 n=8)

##p<0.01 vs. 無処置群 (Student's t-test)

**p<0.01 vs. 生理食塩液群 (Student's t-test)

図 2.6.2.2-6　HLA-A2 高感作モデルにおける GB-0998 の CDC 陽性率低下作用



グラフは、CDC 陽性率（%）の平均値±標準誤差で示した。

無処置群 (n=4)，生理食塩液群及び GB-0998 群 (各群 n=8)

#p<0.05，##p<0.01 vs. 無処置群 (Student's t-test)

**p<0.01 vs. 生理食塩液群 (Student's t-test)

2.6.2.3　副次的薬理試験

該当する試験なし。

2.6.2.4　安全性薬理試験

該当する試験なし。

2.6.2.5　薬理学的薬物相互作用

該当する試験なし。

2.6.2.6　考察及び結論

(1)　抗ドナー特異的抗体陽性レシピエントへの脱感作療法の現状

ヒトでは、輸血、臓器移植、妊娠等により非自己の HLA 抗原に感作されることによって、抗 HLA 抗体が産生されるようになり、HLA 高感作状態が成立すると考えられる。腎移植において、ドナーの HLA 抗原に対する DSA 強陽性のレシピエントでは、移植臓器の廃絶に至る可能性が高く、通常は移植の適応対象とはならない。しかし、移植前に DSA を低下（脱感作）できれば移植が可能となることから、IVIG を含む複数の治療手段を組み合わせた脱感作療法が試みられている。

IVIG による最初の脱感作療法は、1995 年に Glotz らにより報告された[2)]。それ以降、国内外の多くの医療機関において、IVIG を中心とした様々な脱感作プロトコールが独自に考案・検討されてきた。Jordan らによる高用量 IVIG[3)]、Montgomery らによる低用量 IVIG と血漿交換療法の併用[4)]、Vo らによる IVIG と B 細胞を標的としたリツキシマブ（抗ヒト CD20 抗体）の併用[5)]などが代表的な例であり、DSA を移植可能なレベルにまで脱感作することで腎移植が施行されている。しかしながら、本邦では、これらの薬剤を用いた脱感作療法は、適応外使用に相当することから、全ての移植希望患者が選択できる治療方法ではない。

(2)　マウス HLA-A2 高感作モデルにおける GB-0998 の薬理効果

本研究では、HLA-A2 発現 Tg マウスの皮膚をバックグラウンド動物の C57BL/6J に移植することで、ヒトにおける HLA 高感作状態を模倣したモデルを作製し、GB-0998 投与による脱感作作用を検討した。実験に用いた GB-0998 の用法・用量は、高用量 IVIG による脱感作プロトコールを想定し、1 g/kg の 4 日間連続静脈内投与とした。

マウス HLA-A2 高感作モデルの感作状態は、ヒトの組織適合性検査で実施されている Luminex を用いた抗体検査と CDC Assay を用いたクロスマッチ検査の 2 つの検査方法により確認した[6)]。モデル動物では、DSA に相当する抗 HLA-A2 抗体量の増加及び CDC 陽性率の上昇を確認した。GB-0998 は、それぞれについて用量依存的に減少及び低下させ、ヒトの臨床用量に相当する 1 g/kg の 4 日間連続静脈内投与で有意な効果を認め、最終投与 8 日後まで、それらの効果を持続することが示された。GB-0998 による抗 HLA-A2 抗体量の減少とマウス IgG 濃度の低下は、共に用量依存性が認められ、これらは連動している可能性がある。

現時点において、IVIG 投与による DSA 低下のメカニズムは不明である。これまでに報告されている IVIG の多彩な作用メカニズムから推測すると、①病因抗体の産生抑制作用と②FcRn を介した IgG の異化代謝作用の 2 つの可能性が考えられる。Kondo らは、IVIG で前処

理したヒト末梢血由来の B 細胞や単球では、Pokeweed Mitogen 刺激による IgG 産生が濃度依存的に抑制されることを報告している[7]。IVIG には、B 細胞の抑制性の Fcγ 受容体（FcγRIIB）の発現を誘導する作用が報告されており[8]、FcγRIIB を介した B 細胞の活性化抑制が DSA 産生抑制に寄与している可能性が考えられる。また、天疱瘡や ITP のような自己免疫疾患では、高用量 IVIG 療法により自己抗体が低下することが報告されており[9), 10)]、そのメカニズムとして FcRn を介した自己抗体の異化代謝作用の関与が示唆されている[11), 12)]。すなわち、高用量 IVIG は、エンドソーム内で病因抗体の FcRn との結合を競合阻害し、病因抗体のリソソーム内での分解を亢進することにより、相対的に血中にリサイクルされる病因抗体が減少すると考えられる[13)]。マウスの FcRn は、ヒトの IgG に対しても親和性を有することが報告されており[14)]、本評価モデルでもマウス FcRn を介して DSA が急速に異化代謝を受けている可能性も考えられる。

以上のように、ヒトの抗ドナー抗体陽性患者を模した動物モデルを用いた薬効評価により、高用量の GB-0998 は血清中に増加した抗 HLA-A2 抗体量を減少させ、脱感作作用を示すことが明らかとなった。これらの効果は GB-0998 の臨床用量相当の投与量（1 g/kg×4 回）において認められ、最終投与 8 日後まで効果を持続することが示された。

2.6.2.7　図表

本文中の適切な場所に記載した。

2.6.2.8　参考文献

2.6.2 における参考文献	添付する文献番号
1) 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
2) Glotz D, Haymann JP, Niaudet P, Lang P, Druet P, Bariety J. Successful kidney transplantation of immunized patients after desensitization with normal human polyclonal immunoglobulins. Transplant Proc. 1995; 27: 1038-9.	
3) Jordan SC, Tyan D, Stablein D, McIntosh M, Rose S, Vo A, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. Am Soc Nephrol. 2004; 15: 3256-62.	
4) Montgomery RA, Lonze BE, King KE, Kraus ES, Kucirka LM, Locke JE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. N Engl J Med. 2011; 365: 318-26.	
5) Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. N Engl J Med. 2008; 359: 242-51.	
6) 湯沢賢治 腎移植の現況と組織適合性検査のかかわり 日本組織適合性学会誌 2014; 21: 105-18.	
7) Kondo N, Ozawa T, Mushiake K, Motoyoshi F, Kameyama T, Kasahara K, et al. Suppression of immunoglobulin production of lymphocytes by intravenous immunoglobulin. J Clin Immunol. 1991; 11: 152-8.	4.3-4
8) Nikolova KA, Tchorbanov AI, Djoumerska-Alexieva IK, Nikolova M, Vassilev TL. Intravenous immunoglobulin up-regulates the expression of the inhibitory FcgammaIIB receptor on B cells. Immunol Cell Biol. 2009; 87: 529-33.	
9) Aoyama Y. What's new in i.v. immunoglobulin therapy and pemphigus: high-dose i.v. immunoglobulin therapy and its mode of action for treatment of pemphigus. J Dermatol. 2010; 37: 239-45.	
10) Jin F, Balthasar JP. Mechanisms of intravenous immunoglobulin action in immune thrombocytopenic purpura. Hum Immunol. 2005; 66: 403-10.	
11) Hansen RJ, Balthasar JP. Intravenous immunoglobulin mediates an increase in anti-platelet antibody clearance via the FcRn receptor. Thromb Haemost. 2002; 88: 898-9.	4.3-5

2.6 における参考文献	添付する文献番号
12) Li N, Zhao M, Hilario-Vargas J, Prisayanh P, Warren S, Diaz LA, et al. Complete FcRn dependence for intravenous Ig therapy in autoimmune skin blistering diseases. J Clin Invest. 2005; 115:3440-50.	4.3-6
13) Berger M, McCallus DE, Lin CS. Rapid and reversible responses to IVIG in autoimmune neuromuscular diseases suggest mechanisms of action involving competition with functionally important autoantibodies. J Peripher Nerv Syst. 2013; 18: 275-96.	
14) Ober RJ, Radu CG, Ghetie V, Ward ES. Differences in promiscuity for antibody-FcRn interactions across species: implications for therapeutic antibodies. Int Immunol. 2001; 13: 1551-9.	4.3-7

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）

2.6.3　薬理試験概要表

一般社団法人日本血液製剤機構

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
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
Tg	Transgenic	遺伝子導入

2.6.3　薬理試験概要表

2.6.3.1　薬理試験：一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	資料番号
効力を裏付ける試験 HLA-A2高感作モデルにおけるVG-IHの脱感作作用 －１－（用量依存性試験）	マウス	尾静脈内	日本チャールス・リバー（株）大阪SASセンター（一社）日本血液製剤機構 中央研究所	4.2.1.1-1
効力を裏付ける試験 HLA-A2高感作モデルにおけるVG-IHの脱感作作用 －２－（薬効持続性試験）	マウス	尾静脈内	日本チャールス・リバー（株）大阪SASセンター（一社）日本血液製剤機構 中央研究所	4.2.1.1-2

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与量	性別及び動物数/群	試験成績	資料番号
効力を裏付ける試験	マウス/C57BL/6J及びHLA-A2発現Tg※	尾静脈内	GB-0998：0.1 g/kg及び1 g/kg 4日間連続投与	雄，8匹/群	HLA-A2発現Tgマウス皮膚移植による高感作モデルでは、CDC陽性率の上昇と抗HLA-A2抗体量の増加が認められた。GB-0998は、用量依存的に生理食塩液に比べて有意にCDC陽性率の低下と抗HLA-A2抗体量の減少を示し、1 g/kgの用量で有意差を認めた。	4.2.1.1-1
	マウス/C57BL/6J及びHLA-A2発現Tg※	尾静脈内	GB-0998：1 g/kg 4日間連続投与	雄，8匹/群	GB-0998は、1 g/kgの用量で生理食塩液に比べて有意にCDC陽性率の低下と抗HLA-A2抗体量の減少を示し、その効果は、最終投与の8日後まで持続していた。	4.2.1.1-2

※HLA-A2 発現 Tg ：C57BL/6-Tg(HLA-A2.1)1Enge/J