

ミュレーションを行うことによりT-705の有効性評価に向けたデータの収集、関係するウイルス増殖阻害機構とその評価を行うべく、予備調査を行った。

以上の検討により、今後のT-705単独投与および併用療法の検討に関して、より詳細なNHP実験計画の立案とT-705の投与量、濃度および効果についてより深いデータ解析と理解が可能になった。

Inserm 優先課題(3) : 動物実験モデルの検証および併用療法開発にむけた検討

本研究により、NHP(Cynomolgus) 実験モデルにおける、エボラウイルスのpathogenesis、EVDs治療に対し、より詳細かつ科学的なデータの収集が可能となった。NHPにおいては、非馴化filovirus分離株でも致命的な感染を起こし、結果的にヒトへの自然感染と近似した病態生理を示した。

今後は本実験モデルの検証に基づき、現在および将来のエボラ出血熱アウトブレイク対策の治療手段として、併用療法を含めたT-705の合理的投与方法の検討を段階的に実施可能とするひとつの成果と考えられる。

併用療法の開発に向け、これまで蓄積された情報詳細を検証し、まずは*in vitro*での限定的な併用候補薬の検討を行うための調査に着手した。選定された併用療法の検証にはIFNAR(-/-) mice modelによる分子生物学的手法を用いることを検討することとした。

D. 考察

抗インフルエンザ薬としてのT-705については、ヒト投与の安全性・忍容性、薬物動態試験によるデータおよび情報の蓄積が図られてきた。一方、今般のエボラ出血熱においては感染流行地域でのヒト臨床研究と並行して実施されているNHPに対する実験系を構築するにあたり、科学的なエビデンスは十分ではなく、地域の疫学的情報や基本的な保健医療関係情報に関してさえ、判断指標となる変数や影響が考えられる因子等について、十分な知見の蓄積がなされてきていない。途上国の保健医療開発事情については、基礎的な疾病パターンや疫学データの欠如は未だ課題として何ら可視明

文化できるには程遠い状況が一般的である。ましてやギニア等、サブサハラ・西アフリカ地域の保健医療事情は最も遅れた状況ともいえる。そのような最貧途上国の停滞しきった開発の遅れに加え、地域的・歴史的な統治開発支援事情（フランスが宗主国であったこと等）により、対外的な情報共有が十分なされてきていない事情であることも考えられる。

よって、すべての工程を同時に検証しながら、次の実験系の選択肢を考え、得られるべき成果の詳細を、限られた予算・リソースの運用計画を立てつつ検討していかねばならない。

さらに、エボラ出血熱という疾患に対しては、高度感染管理・隔離体制において病態を管理する必要性、BSL-4でのNHP感染実験行程・実験系を、適正かつ効率的・効果的なものに構築することが必須である。その治療提供のみならず、医療サービス・医薬品等開発に際して、必要不可欠とされる臨床研究・動物実験を実施し、データ・情報を収集解析するにあたり、非感染実験による事前検証を行い、続く実験行程と成果を導く戦略を十分に精査していく必要がある。

これまでエボラ出血熱に関する情報は、量的にも質的にも非常に限定的ではあったが、米・英・仏・独等BSL-4施設を有する研究機関にて実施されてきた情報に基づいて試行錯誤が重ねられ、今回試験薬とするT-705の生化学的・薬理学的特性に関する課題も含め、以下のような基本課題が、今後の感染実験計画・モデル実験系の構築に際し、提示されてきた。

- ・ 麻酔投与による鎮静状態下での試験薬投与の必要性（感染実験の場合）
- ・ 麻酔投与による消化器系機能低下の薬物吸収・代謝への影響
- ・ ラット・マウス等小動物におけるこれまでの研究成果とNHP実験系との薬物動態・安全性等評価における変異・相違の可能性（動物実験モデルの適正検証）
- ・ 試験薬の体内分布・代謝に関する投与方法の相違

さらに、動物実験系のみならず、ヒト投与に関わる治療成績評価に関して提示されてきた課題は以

下のような内容があげられる。

- ・ 他疾患罹患の影響（地域的に課題となっているマラリア、HIV等治療との相互作用等）
- ・ T-705の小児投与事例データ蓄積がないこと、
- ・ T-705服用による催奇形性を疑われる可能性があることによる妊婦投与禁忌に関する、今般のエボラ出血熱感染治療にむけた対応のあり方
- ・ 医薬品開発上の規格・賦形剤等の含量規制ルール、麻酔薬の選択等のハーモナイゼーション

以上のように、エボラ出血熱感染症例に対するヒト臨床治療を目指す中、段階的にも様々な課題を同時に検証しながら、合理的な判断根拠となる情報・データの収集解析が望まれていること、その体系的な実証実験の実施が強く望まれている現状である。

我が国で十分な経験がなく、今回、知見が収集解析できない状況にあるBSL-4施設での動物実験を海外研究機関との研究協力連携で構築し、それと並行したデータ収集解析を行ってきたが、その環境は体系的で合理的な情報やエビデンスの検証をじっくり丁寧に行うために十分であったとはいえない。しかしながら、国際的な研究連携上の技術的ハーモナイゼーションの課題や関係する法規制上の縛り、通関業務、物品・検体移送の合意各種調停や取り決め等の基準、その調整プロセスにおいて得られた経験は貴重である。

また、多様な実験内容を協議検討し、専門的研究内容の議論のみならず、実務調整を通じて、BSL-4実験施設を有する国の保健医療開発にかかわる貢献の差、その特殊性、人的リソースを含めた施設管理運営キャパシティ維持等の課題について系統的な整理が可能となった。

重要な成果としては、国内での関係実験・研究事業を進める過程で、CROとの調整を含む状況下で、企業での開発優先課題への取り組みと、公的研究開発介入、その相互調整において、企業・研究教育機関および関係行政機関との調整および段階的成果の共有、続く事業展開の方向性検討といった、プロセスの中での協調が、非常に円滑かつ効果的

に実施された事例であるといえる。国内での産官学連携（Academic-Public-Private Partnership）の実例提示に加え、国際的な緊急・人道支援状況下での保健医療資源開発の要請に関わるものとして、ダイナミックな研究協力連携強化の実績を示すことができた事例として強調したい。

今後、さらに国際的な貢献も含めた公共財としての医薬品・診断技術等の保健医療資源開発と、関係する我が国の技術イノベーションへの取り組みを内外に示すため、今後もより確固たるもの、建設的なものとして展開していく必要がある。

E. 結論

平成26年度、当研究班では、まず感染症例への治療レジメンに加え、動物実験系の評価方法を考慮した設定基準について、更なる薬物動態・安全性・忍容性試験を検討し、国内にて非感染NHP実験による2つの実験系を実施し、BSL-4施設での感染実験系構築の基礎情報整備およびデータの補強蓄積を行った。

当初、抗インフルエンザ薬として実施蓄積されてきたT-705の臨床研究データから、経口投与での血漿中濃度に関連し、薬効評価結果にばらつきが出るのが予想されていた。しかし、今回エボラ出血熱治療を目的に実施された非感染NHPによる補足実験結果から、薬物動態に係わるばらつきは、投与方法には大きく影響されず、むしろ代謝酵素活性などに関係する個体差による影響が大きいと判断された。今後は、BSL-4施設でのNHP感染実験でT-705の効果を適切に評価するため、至適な投薬タイミング、投与量を設定するとともに、感染実験における血漿中濃度のモニタリング等を考慮する必要も考えられる。

今後、フランスInsermにおいても、併用療法の開発、治療方法最適化にむけ、より詳細な生物統計学的解析とウイルス学的検証が進められる。そのためのNHP動物実験モデルの検証実験結果はこれまでの研究成果を裏付けるものであった。

さらに、エボラ出血熱症例は嘔吐下痢症状を呈することによる輸液管理を必須とする患者への治療検討が不可欠であることから、小児患者を含め、経口投与が非常に困難な症例の場合、静脈注射製

剤の緊急的開発が強く望まれている状況下にある。

そこで、途上国の医療現場、および並行実施する動物実験での活用を考慮し、600mg用量のバイアル製剤の開発検討を行った。今年度実施計画にそった技術移転、規格・試験法設定、フィルター適合性試験(除菌性能評価試験)やライン搬送性評価、試作製造およびその工程検査、関係するバリデーション試験を実施することにより、治験薬製造に向けた適正な製造工程・品質管理体制の構築が進められた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Tomoya Saito, Challenges in Medical Countermeasures and Preparedness for An Ebola Outbreak in Japan, US-Japan Annual Medical Biodefense Research Symposium, WDC, USA (12-13 Feb.2015).
- 2) Yuki Maehira, Overview of Current International Collaborative Research Framework of Japan on Ebola Virus Diseases, US-Japan Annual Medical Biodefense Research Symposium, WDC, USA (12-13 Feb.2015).
- 3) Koichi Yamada, Development of T-705(Favipiravir) in Japan and Current Agenda for the Treatment of Ebola Virus Diseases, US-Japan Annual Medical Biodefense Research Symposium, WDC, USA (12-13 Feb. 2015)

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

表 1-1. Favipiravir (T-705) 科研費実施委託試験一覧

H26 年度実験項目		委託先
H26-1	麻酔下/注射投与による薬物動態 (2 週間投与 ; non-GLP)	LSI メディエンス
H26-2	無麻酔非感染サルでの各種投与経路薬物動態 (1 週間投与 ; non-GLP)	新日本科学
H26-3	幼若サル(18~20M 齢)の海外調達にともなう検疫時症状観察・および体重測定	新日本科学
H26-4	注射剤の作製 (non-GMP) <ul style="list-style-type: none"> ・ 技術移転 ・ 規格および試験法設定 (残留薬物試験法、分析法バリデーション、水分試験法、エンドトキシン試験法) ・ フィルター適合性試験 (除菌性能評価試験) ・ ライン搬送性評価 (水充填) ・ 試作製造 ・ 工程検査 	東洋紡
H26-5	注射剤投与液濃度測定バリデーション 注射剤ラット TK 測定法バリデーション	新日本科学

表 1-2 仏 Inserm における優先実施課題と必要とされる追加実験項目

Item of research agenda	category		Study component
1. Ebola virus genetics	non-clinical research	1	Detailed NGS-based genomics of EBOV populations from T-705 IV treated/untreated macaques infected with various doses of virus [two-step program]
	clinical samples research	2	Genomics of Ebola virus populations from T-705 IV treated Guinean Ebola patients [two-step program]
2. Biostatistics	non-clinical research	1	Detailed analysis and modeling of PK data from treated and untreated, infected and non-infected macaques [one-step program]
		2	Detailed biostatistical analysis and modeling of macaque experiments [one-step program]
	clinical samples research	3	Detailed biostatistical analysis of PK data of treated infected Guinean patients
		4	Detailed biostatistical analysis of the Guinean clinical trial [one-step program]
3. Nonhuman Primate Model and Combination Therapy	non-clinical research	1	Improvement and validation of the nonhuman primate model
		2	Combination therapy <i>in cellulo</i> [two-step program]
		3	Combination therapy in rodents [two-step program]
		4	Combination therapy in macaques [two-step program]

<資料 1 >

H26-1: 麻酔下/注射投与による薬物動態

(2 週間投与 : non-GLP)

<資料 1 > H26-1: 麻酔下/注射投与による薬物動態 (2週間投与: non-GLP) (抜粋)

T-705 was administered intravenously to female cynomolgus monkeys anesthetized with tiletamine and zolazepam at the dosages of 200/100 and 250/150 mg/kg for 14 days to evaluate the pharmacokinetics and tolerability. A control group received physiological saline alone under anesthesia.

- (1) No animals in any groups died during the dosing or recovery period.
- (2) In the 250/150 mg/kg group, as the food consumption decreased continuously during the dosing period, dosing was discontinued followed by a 3-day drug free period.
- (3) In the clinical observation, no-stool, loose stool and diarrhea were noted in the 250/150 mg/kg group.
- (4) A remarkable decrease in food consumption was noted continuously in the 250/150 mg/kg group and transient decrease was noted in the control group and 200/100 mg/kg group.
- (5) In the hematology test, decreases in red blood cell count, hemoglobin concentration and hematocrit value were observed dose-dependently in the 200/100 and 250/150 mg/kg groups on Day 11, 13 or 15. In addition, increases in reticulocyte ratio and count were observed in all groups including control group on Day 13 or 15. In individual levels, a decrease in white blood cell (lymphocyte) count was noted in 1 animal in the 200/100 mg/kg group on Day 13.
- (6) In the blood chemistry test, an increase in triglyceride was observed in the 250/150 mg/kg group on Days 11 and 15. In addition, a decrease in total cholesterol was observed in the 200/100 and 250/150 mg/kg groups on Day 11 or 13. In individual levels, an increase in ALP was observed in 1 animal in the 200/100 mg/kg group on Day 13.
- (7) There were no test article-related changes in the body weight or necropsy.
- (8) In the toxicokinetic evaluation, the AUC_{τ} (AUC_{0-12h}) values of T-705 on Day 7 and last dosing day (Day 11 or 14) were higher than those expected from the AUC_{0-inf} values on Day 1, although the C_{max} values of T-705 increased dose-proportionally during the dosing periods. The distribution volume ($V_{d,ss}$) values were almost same during the dosing periods. However, the total body clearance (CL_{tot}) values were decreased by the repeated dosing. The AUC_{τ} values of T-705M1 were

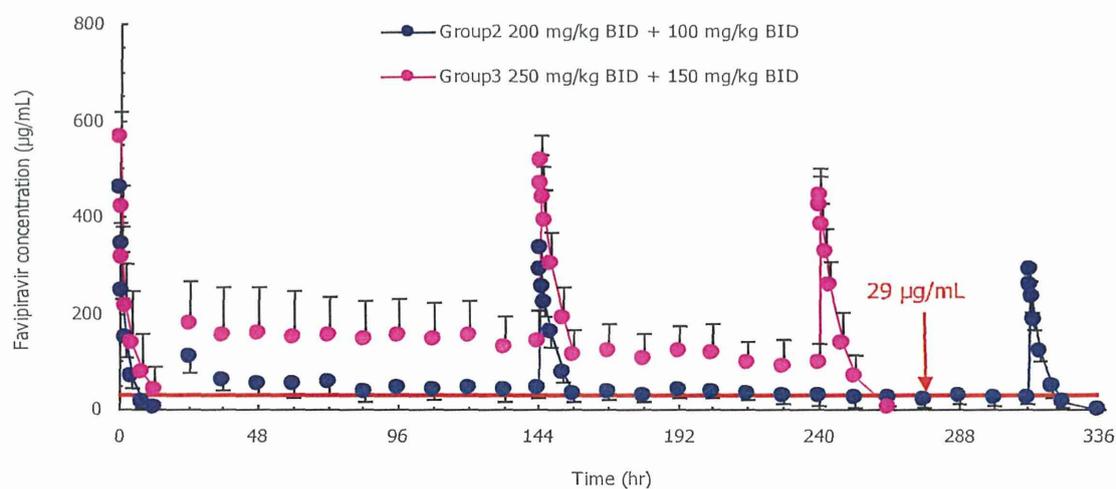
lower than those expected from the AUC_{0-inf} values on Day 1. These results were indicating that the metabolic clearance of T-705 was decreased by the repeated dosing.

In conclusion, as the food consumption decreased continuously in the 250/150 mg/kg group during the dosing period, the dosing was discontinued by Day 11. However, no serious abnormality was observed at this dose regimen. The maximum tolerated dose level of T-705 was 200/100 mg/kg for female monkeys under the conditions of this study.

表 1-1. Study Design

Animal	Cynomolgus monkeys, Female, 12 animals (4 animals/group)
Test article	Favipiravir (Dissolved in water including meglumine)
Dose	IV (10 minutes), 12-hr interval, twice a day for 14 days, with anesthesia (Tiletamine/Zolazepam)
Group 1	Control (anesthesia only)
Group 2	Loading 200 mg/kg BID (400 mg/kg/day, Day1) Maintenance 100 mg/kg BID (200 mg/kg/day, Day2 – 14)
Group 3	Loading 250 mg/kg BID (500 mg/kg/day, Day1) Maintenance 150 mg/kg BID (300 mg/kg/day, Day2 – 11*)
Evaluation	Pharmacokinetics, Safety (hematology and blood chemistry tests, general signs, autopsy)

图 1-1. Pharmacokinetics



Parameters (steady state)	Group2	Group3	Target value
AUC (µg·hr/mL)	2440 – 3792	4853 – 8142	2000 – 3600 (Mice model)
C _{ave} (µg/mL)	102 – 158	202 – 339	113 (Mice model)
C _{min} (trough, µg/mL)	20 – 57	44 – 183	10 – 40 (Mice model), 29 (IC ₉₉)

<資料 2 >

H26-2: 無麻酔非感染サルでの各種投与経路の薬物動態

(1 週間投与 : non-GLP)

<資料 2 >H26-2 無麻酔非感染サルでの各種投与経路薬物動態 (1 週間投与 : non-GLP) (抜粋)

表 2-1. 非麻酔下 NHP 薬物動態試験 : 試験群構成 (カニクイザル 雄 20 匹)

Animal	Cynomolgus monkeys, Male, 16 animals (4 animals/group)
Test article	Favipiravir [Dissolved in water including meglumine (solution), and suspended in 0.4%CMC (suspension)]
Dose	150 mg/kg, 12-hr interval, twice a day for 7 days
Group 1	IV (20 minutes, Solution)
Group 2	PO (Suspension)
Group 3	PO (Solution)
Group 4	SC (Solution)
Evaluation	Pharmacokinetics, Safety (hematology and blood chemistry tests, general signs, autopsy)

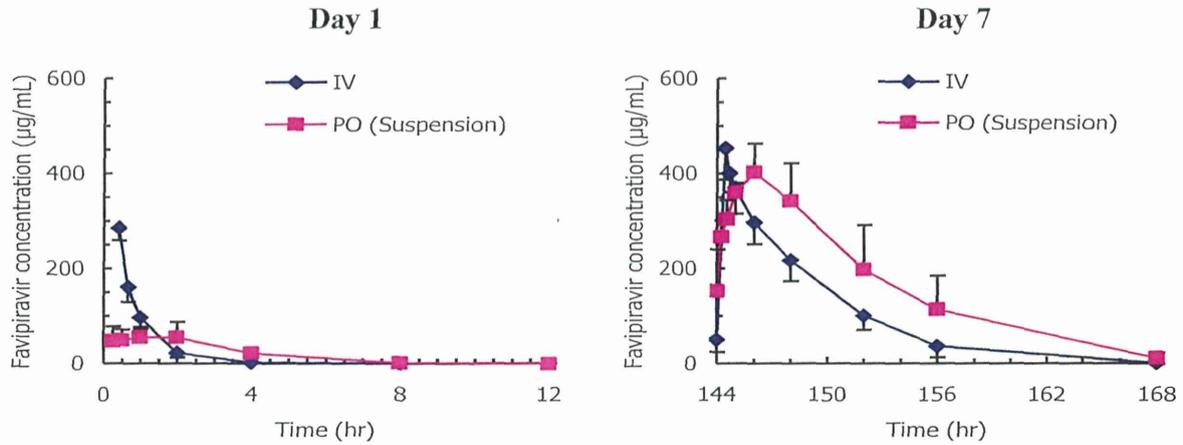
安全性試験 結果概要

Well tolerated under the dosing conditions designed for future NHP study!

- General signs: no remarkable changes
 - Vomit on Day 1 in the IV group.
 - A little reduction in food intake.
 - No noteworthy changes in body weights
- Hematology, Blood chemistry
 - Changes attributable to frequent blood sampling
 - Mild drug-related changes (e.g. increased ALT)
 - No novel adverse events

(All changes observed in oral dose toxicity studies)
- Autopsy
 - No abnormality (containing GI tract and injection site)

☒ 2-1. Pharmacokinetic results [iv vs. po (suspension)]

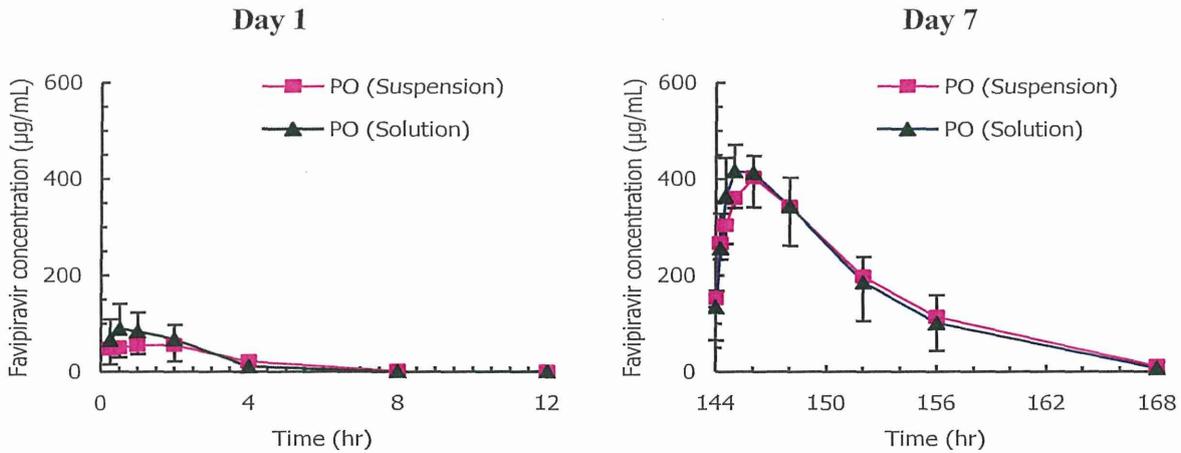


Parameters	Day 1		Day 7	
	iv	po (suspension)	iv	po (suspension)
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)*	251 (20.7%)	222 (23.0%)	2100 (20.5%)	3120 (26.3%)
AUC ratio (iv/po)	1.13	NA	0.67	NA

*: AUC_{inf} (Day 1) or AUC_{tau} (Day 7)

Mean (n=4), (CV%)

☒ 2-2 Pharmacokinetic results [po (solution) vs. po (suspension)]

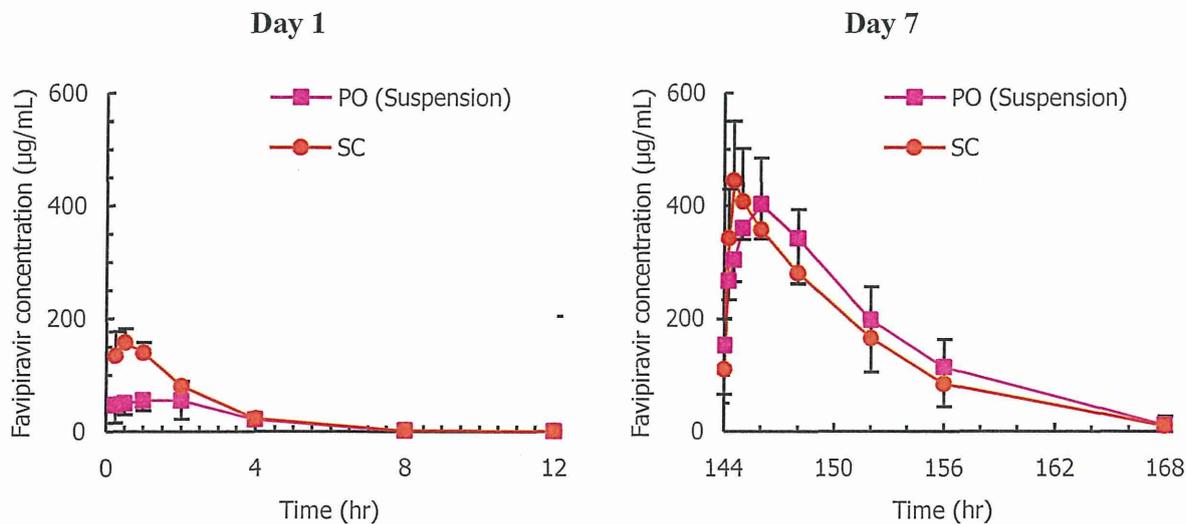


Parameters	Day 1		Day 7	
	po (solution)	po (suspension)	po (solution)	po (suspension)
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)*	254 (20.9%)	222 (23.0%)	3130 (16.9%)	3120 (26.3%)
AUC ratio (iv/po)	1.14	NA	1.00	NA

*: AUC_{inf} (Day 1) or AUC_{tau} (Day 7)

Mean (n=4), (CV%)

☒ 2-3 Pharmacokinetic results [sc vs. po (suspension)]



Parameters	Day 1		Day 7	
	sc	po (suspension)	sc	po (suspension)
AUC (µg·hr/mL)*	397 (14.9%)	222 (23.0%)	2790 (42.3%)	3120 (26.3%)
AUC ratio (iv/po)	1.79	NA	0.89	NA

*: AUC_{inf} (Day 1) or AUC_{tau} (Day 7)

Mean (n=4), (CV%)

<資料 3 >

H26-3: 幼若サル(18～20 月齢)の海外調達にともなう検疫時症状観察

および体重測定

<資料3> H26-3: 幼若サル(18~20M 齢)の海外調達にともなう検疫時症状観察および体重測定

カニクイザル (中国産)

注) — : 著変なし

残餌 : 残餌個数を数値にて記載(同欄内に他所見の記載が無い場合の一般状態は「著変なし」)

・給餌量[(Purina固形飼料)カニクイザル 6個]

※2015/3/14 22:00入荷のため午前の観察は無し

No.	Animal I.D.	性別	3/14		3/15		3/16		3/17		3/18		3/19		3/20	
			午前 ※	午後	午前	午後	午前	午後	午前	午後	午前	午後	午前	午後	午前	午後
1	SC1312123	♂		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	SC1312099	♂		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	SC1312113	♂		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	SC1401049	♂		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	SC1312083	♂		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	SC1312087	♂		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	SC1312085	♂		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	SC1312079	♂		-	-	泥状便	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	SC1312081	♂		-	残餌 3	-	残餌 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	SC1312063	♂		-	-	-	-	-	泥状便	-	-	-	軟便	-	軟便	-
11	SC1312097	♂		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	SC1312005	♂		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	SC1312077	♂		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	SC1312065	♂		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	SC1312069	♂		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	SC1312039	♂		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	SC1312003	♂		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	SC1312045	♂		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	SC1312027	♂		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	SC1312011	♂		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	SC1312009	♂		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	SC1312023	♂		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23	SC1312029	♂		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	SC1312017	♂		-	-	-	-	軟便	泥状便	-	-	-	-	-	-	-
25	SC1312055	♂		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	SC1312001	♂		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

※2015/3/14 22:00入荷のため午前の観察は無し

No.	Animal I.D.	性別	3/14		3/15		3/16		3/17		3/18		3/19		3/20	
			午前 ※	午後	午前	午後	午前	午後	午前	午後	午前	午後	午前	午後	午前	午後
27	SC1312042	♀		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
28	SC1312028	♀		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
29	SC1312006	♀		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
30	SC1312004	♀		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
31	SC1312026	♀		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
32	SC1312010	♀		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
33	SC1312018	♀		-	-	-	-	残餌3	-	-	-	-	-	-	-	
34	SC1312024	♀		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
35	SC1312060	♀		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
36	SC1312002	♀		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
37	SC1312050	♀		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
38	SC1312072	♀		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
39	SC1312052	♀		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
40	SC1312068	♀		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
41	SC1312064	♀		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
42	SC1312062	♀		-	-	軟便	-	-	残餌3	-	残餌1	-	残餌1	-	-	
43	SC1312040	♀		-	-	泥状便	泥状便	泥状便	-	-	泥状便	-	-	-	-	
44	SC1312034	♀		-	-	泥状便	泥状便	軟便	軟便	-	-	-	-	-	-	
45	SC1312054	♀		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
46	SC1312036	♀		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
47	SC1312056	♀		-	-	-	-	-	泥状便	軟便	-	-	軟便	-	-	
48	SC1312038	♀		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
49	SC1312046	♀		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
50	SC1312096	♀		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
51	SC1312104	♀		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
52	SC1312078	♀		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

個体リスト

カニクイザル(中国産)

No.	Animal ID.	Sex	輸入日	生年月日	2015/3/20現在年齢	体 重			
						測定日	(kg)	測定日	(kg)
1	SC1312123	Male	2015/3/14	2013/9/18	18月齢 1才 6ヵ月	2015/3/15	1.57	2015/3/19	1.56
2	SC1312099	Male	2015/3/14	2013/10/27	16月齢 1才 4ヵ月	2015/3/15	1.58	2015/3/19	1.51
3	SC1312113	Male	2015/3/14	2013/10/27	16月齢 1才 4ヵ月	2015/3/15	1.42	2015/3/19	1.41
4	SC1401049	Male	2015/3/14	2013/10/25	16月齢 1才 4ヵ月	2015/3/15	1.51	2015/3/19	1.44
5	SC1312083	Male	2015/3/14	2013/9/26	17月齢 1才 5ヵ月	2015/3/15	1.39	2015/3/19	1.31
6	SC1312087	Male	2015/3/14	2013/10/21	16月齢 1才 4ヵ月	2015/3/15	1.19	2015/3/19	1.16
7	SC1312085	Male	2015/3/14	2013/10/14	17月齢 1才 5ヵ月	2015/3/15	1.34	2015/3/19	1.33
8	SC1312079	Male	2015/3/14	2013/10/3	17月齢 1才 5ヵ月	2015/3/15	1.56	2015/3/19	1.52
9	SC1312081	Male	2015/3/14	2013/9/12	18月齢 1才 6ヵ月	2015/3/15	1.49	2015/3/19	1.47
10	SC1312063	Male	2015/3/14	2013/10/1	17月齢 1才 5ヵ月	2015/3/15	1.57	2015/3/19	1.55
11	SC1312097	Male	2015/3/14	2013/9/12	18月齢 1才 6ヵ月	2015/3/15	1.57	2015/3/19	1.57
12	SC1312005	Male	2015/3/14	2013/9/10	18月齢 1才 6ヵ月	2015/3/15	1.62	2015/3/19	1.56
13	SC1312077	Male	2015/3/14	2013/10/26	16月齢 1才 4ヵ月	2015/3/15	1.28	2015/3/19	1.20
14	SC1312065	Male	2015/3/14	2013/10/3	17月齢 1才 5ヵ月	2015/3/15	1.44	2015/3/19	1.38
15	SC1312069	Male	2015/3/14	2013/9/11	18月齢 1才 6ヵ月	2015/3/15	1.79	2015/3/19	1.72
16	SC1312039	Male	2015/3/14	2013/10/26	16月齢 1才 4ヵ月	2015/3/15	1.50	2015/3/19	1.38
17	SC1312003	Male	2015/3/14	2013/10/1	17月齢 1才 5ヵ月	2015/3/15	1.38	2015/3/19	1.27
18	SC1312045	Male	2015/3/14	2013/10/9	17月齢 1才 5ヵ月	2015/3/15	1.66	2015/3/19	1.60
19	SC1312027	Male	2015/3/14	2013/10/16	17月齢 1才 5ヵ月	2015/3/15	1.49	2015/3/19	1.44
20	SC1312011	Male	2015/3/14	2013/9/11	18月齢 1才 6ヵ月	2015/3/15	1.64	2015/3/19	1.58
21	SC1312009	Male	2015/3/14	2013/9/10	18月齢 1才 6ヵ月	2015/3/15	1.66	2015/3/19	1.56
22	SC1312023	Male	2015/3/14	2013/9/11	18月齢 1才 6ヵ月	2015/3/15	1.65	2015/3/19	1.63
23	SC1312029	Male	2015/3/14	2013/10/25	16月齢 1才 4ヵ月	2015/3/15	1.44	2015/3/19	1.40
24	SC1312017	Male	2015/3/14	2013/10/2	17月齢 1才 5ヵ月	2015/3/15	1.71	2015/3/19	1.66
25	SC1312055	Male	2015/3/14	2013/10/2	17月齢 1才 5ヵ月	2015/3/15	1.52	2015/3/19	1.48
26	SC1312001	Male	2015/3/14	2013/9/10	18月齢 1才 6ヵ月	2015/3/15	1.72	2015/3/19	1.62

No.	Animal ID.	Sex	輸入日	生年月日	2015/3/20現在年齢	体 重			
						測定日	(kg)	測定日	(kg)
27	SC1312042	Female	2015/3/14	2013/10/21	16月齢 1才 4ヵ月	2015/3/15	1.36	2015/3/19	1.28
28	SC1312028	Female	2015/3/14	2013/9/23	17月齢 1才 5ヵ月	2015/3/15	1.48	2015/3/19	1.45
29	SC1312006	Female	2015/3/14	2013/10/10	17月齢 1才 5ヵ月	2015/3/15	1.46	2015/3/19	1.46
30	SC1312004	Female	2015/3/14	2013/9/24	17月齢 1才 5ヵ月	2015/3/15	1.48	2015/3/19	1.43
31	SC1312026	Female	2015/3/14	2013/9/25	17月齢 1才 5ヵ月	2015/3/15	1.53	2015/3/19	1.58
32	SC1312010	Female	2015/3/14	2013/10/10	17月齢 1才 5ヵ月	2015/3/15	1.45	2015/3/19	1.42
33	SC1312018	Female	2015/3/14	2013/9/11	18月齢 1才 6ヵ月	2015/3/15	1.61	2015/3/19	1.58
34	SC1312024	Female	2015/3/14	2013/10/20	17月齢 1才 5ヵ月	2015/3/15	1.37	2015/3/19	1.37
35	SC1312060	Female	2015/3/14	2013/10/19	17月齢 1才 5ヵ月	2015/3/15	1.42	2015/3/19	1.41
36	SC1312002	Female	2015/3/14	2013/9/13	18月齢 1才 6ヵ月	2015/3/15	1.55	2015/3/19	1.52
37	SC1312050	Female	2015/3/14	2013/10/8	17月齢 1才 5ヵ月	2015/3/15	1.27	2015/3/19	1.17
38	SC1312072	Female	2015/3/14	2013/10/19	17月齢 1才 5ヵ月	2015/3/15	1.36	2015/3/19	1.32
39	SC1312052	Female	2015/3/14	2013/9/11	18月齢 1才 6ヵ月	2015/3/15	1.60	2015/3/19	1.53
40	SC1312068	Female	2015/3/14	2013/9/26	17月齢 1才 5ヵ月	2015/3/15	1.43	2015/3/19	1.45
41	SC1312064	Female	2015/3/14	2013/10/11	17月齢 1才 5ヵ月	2015/3/15	1.43	2015/3/19	1.43
42	SC1312062	Female	2015/3/14	2013/9/11	18月齢 1才 6ヵ月	2015/3/15	1.51	2015/3/19	1.46
43	SC1312040	Female	2015/3/14	2013/10/10	17月齢 1才 5ヵ月	2015/3/15	1.31	2015/3/19	1.28
44	SC1312034	Female	2015/3/14	2013/9/25	17月齢 1才 5ヵ月	2015/3/15	1.59	2015/3/19	1.56
45	SC1312054	Female	2015/3/14	2013/10/21	16月齢 1才 4ヵ月	2015/3/15	1.29	2015/3/19	1.25
46	SC1312036	Female	2015/3/14	2013/9/10	18月齢 1才 6ヵ月	2015/3/15	1.45	2015/3/19	1.38
47	SC1312056	Female	2015/3/14	2013/10/19	17月齢 1才 5ヵ月	2015/3/15	1.44	2015/3/19	1.40
48	SC1312038	Female	2015/3/14	2013/9/26	17月齢 1才 5ヵ月	2015/3/15	1.47	2015/3/19	1.38
49	SC1312046	Female	2015/3/14	2013/9/10	18月齢 1才 6ヵ月	2015/3/15	1.92	2015/3/19	1.91
50	SC1312096	Female	2015/3/14	2013/9/26	17月齢 1才 5ヵ月	2015/3/15	1.43	2015/3/19	1.43
51	SC1312104	Female	2015/3/14	2013/10/22	16月齢 1才 4ヵ月	2015/3/15	1.35	2015/3/19	1.28
52	SC1312078	Female	2015/3/14	2013/10/11	17月齢 1才 5ヵ月	2015/3/15	1.49	2015/3/19	1.45

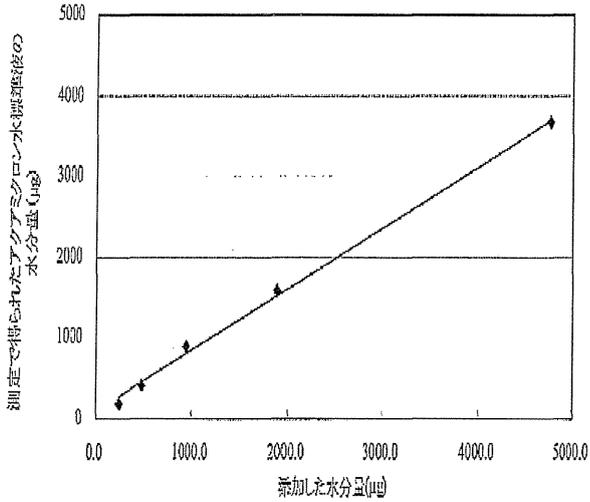
<資料 4 >

H26-4: 注射製剤の作製 (抜粋)

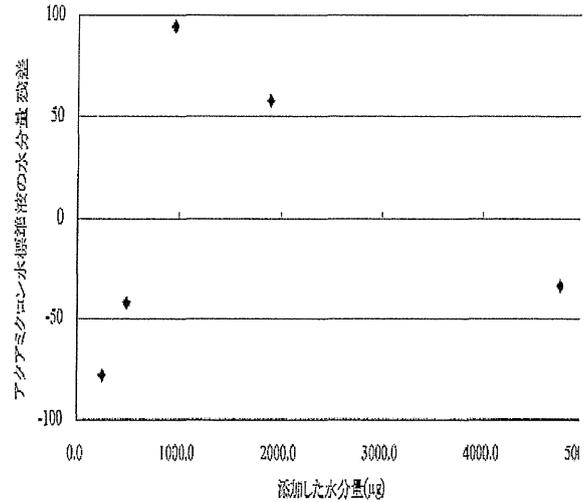
<資料 4> H26-4: 注射剤の作製 (抜粋)

水分試験法の設定

直線性



残渣プロット (水分量 : 243.8~4758.3 μg)



回収率

T-705 注射剤 600mg エンドトキシン試験 (ゲル化法) の試験法設定

添加した水分量 (W_w) (μg)	水添加量 (%)	添加したDMSO (超脱水) 量 (M_M) (g)	本品 1 本当りの製剤の質量 (M_w) (g)	試料溶液の水分測定値 (W_s) (μg)
243.8	0.03	10.9108	1.4609	287.9
480.6	0.07	11.0106	1.4608	314.3
947.3	0.13	10.9966	1.4631	237.1
1891.6	0.26	10.9905	1.4646	301.5
4758.3	0.65	11.0526	1.4628	296.6
添加した水分量 (W_w) (μg)	水添加量 (%)	試料溶液及びアクアミクロン水標準液より得られた水分測定値 ($W_{s'}$) (μg)	測定で得られたアクアミクロン水標準液の水分量 ($W_{s'} \cdots W_{ws}$) (μg)	回収率 (%)
243.8	0.03	475.5	188.8	77.5
480.6	0.07	721.3	404.5	84.2
947.3	0.13	1131.8	895.4	94.5
1891.6	0.26	1879.9	1576.5	83.3
4758.3	0.65	3958.6	3663.0	77.0
平均				83.3

表1 ライセート試薬の表示感度確認試験の測定

液	エンドトキシンの濃度	試験の回数
C-1液 (2λ エンドトキシン標準溶液)	2λ	4
C-2液 (1λ エンドトキシン標準溶液)	1λ	4
C-3液 (0.5λ エンドトキシン標準溶液)	0.5λ	4
C-4液 (0.25λ エンドトキシン標準溶液)	0.25λ	4

表2 ライセート試薬の表示感度確認試験の結果

液	結果			
	C-1液 (2λ エンドトキシン標準溶液)	+	+	+
C-2液 (1λ エンドトキシン標準溶液)	+	+	+	+
C-3液 (0.5λ エンドトキシン標準溶液)	-	-	-	-
C-4液 (0.25λ エンドトキシン標準溶液)	-	-	-	-
エンドポイント	1λ	1λ	1λ	1λ
幾何平均エンドポイント濃度	0.03 EU/mL			

+: 陽性, -: 陰性

表3 希釈倍率の検討の測定

液	エンドトキシンの濃度	試験の回数
A①液 (5倍希釈試料溶液)	0	2
A②液 (10倍希釈試料溶液)	0	2
A③液 (20倍希釈試料溶液)	0	2
A④液 (40倍希釈試料溶液)	0	2
B①液 (2λ/5倍希釈試料溶液)	2λ	2
B②液 (2λ/10倍希釈試料溶液)	2λ	2
B③液 (2λ/20倍希釈試料溶液)	2λ	2
B④液 (2λ/40倍希釈試料溶液)	2λ	2
C-1液 (2λ エンドトキシン標準溶液)	2λ	2
D液	0	2

表4 希釈倍率の検討の測定結果

液	結果	
	A①液 (5倍希釈試料溶液)	-
A②液 (10倍希釈試料溶液)	-	-
A③液 (20倍希釈試料溶液)	-	-
A④液 (40倍希釈試料溶液)	-	-
B①液 (2λ/5倍希釈試料溶液)	+	+
B②液 (2λ/10倍希釈試料溶液)	+	+
B③液 (2λ/20倍希釈試料溶液)	+	+
B④液 (2λ/40倍希釈試料溶液)	+	+
C-1液 (2λ エンドトキシン標準溶液)	+	+
D液	-	-

+: 陽性, -: 陰性

表 5 反応干渉因子試験の測定

液	エンドトキシンの濃度	試験の回数
A 液 (40 倍希釈試料溶液)	0	4
B-1 液 (2 λ /試料溶液)	2 λ	4
B-2 液 (1 λ /試料溶液)	1 λ	4
B-3 液 (0.5 λ /試料溶液)	0.5 λ	4
B-4 液 (0.25 λ /試料溶液)	0.25 λ	4
C-1 液 (2 λ エンドトキシン標準溶液)	2 λ	2
C-2 液 (1 λ エンドトキシン標準溶液)	1 λ	2
C-3 液 (0.5 λ エンドトキシン標準溶液)	0.5 λ	2
C-4 液 (0.25 λ エンドトキシン標準溶液)	0.25 λ	2
D 液	0	2

表 6 反応干渉因子試験の測定結果

液	結果			
A 液 (40 倍希釈試料溶液)	-	-	-	-
B-1 液 (2 λ /試料溶液)	+	+	+	+
B-2 液 (1 λ /試料溶液)	+	+	+	+
B-3 液 (0.5 λ /試料溶液)	-	-	-	-
B-4 液 (0.25 λ /試料溶液)	-	-	-	-
エンドポイント	1 λ	1 λ	1 λ	1 λ
幾何平均エンドポイント濃度	0.03 EU/mL			
C-1 液 (2 λ エンドトキシン標準溶液)	+		+	
C-2 液 (1 λ エンドトキシン標準溶液)	+		+	
C-3 液 (0.5 λ エンドトキシン標準溶液)	-		-	
C-4 液 (0.25 λ エンドトキシン標準溶液)	-		-	
エンドポイント	1 λ		1 λ	
幾何平均エンドポイント濃度	0.03 EU/mL			
D 液	-		-	

+ : 陽性, - : 陰性

T-705 注射剤 ライン搬送性評価 (水充填)

(1) 水充填精度確認結果

表 1. 充填結果

項目	目標値	結果
作業年月日	—	2015.01.29
充填量	10.000g	9.792~10.034g (液量調整実施)
充填本数	1,000 本	1,010 本
充填時間	—	114min
平均充填速度	—	9.1 本/min

表 2. 充填液量結果(φ2.2 ノズル使用 ロードセル)

項目	目標値	結果
作業年月日	—	2015.01.29
開始時	10.000g 警報管理幅(±2%) 9.800~10.200g 工程管理幅(±3%) 9.700~10.300g	9.984
100 本目		9.890
200 本目		9.878
300 本目		9.862
400 本目		9.884
500 本目		9.838
600 本目		9.828
700 本目		9.806
800 本目		9.792
液量調整後		10.034
900 本目		10.010
1,000 本目		10.016
終了時(1,010 本目)		9.994

