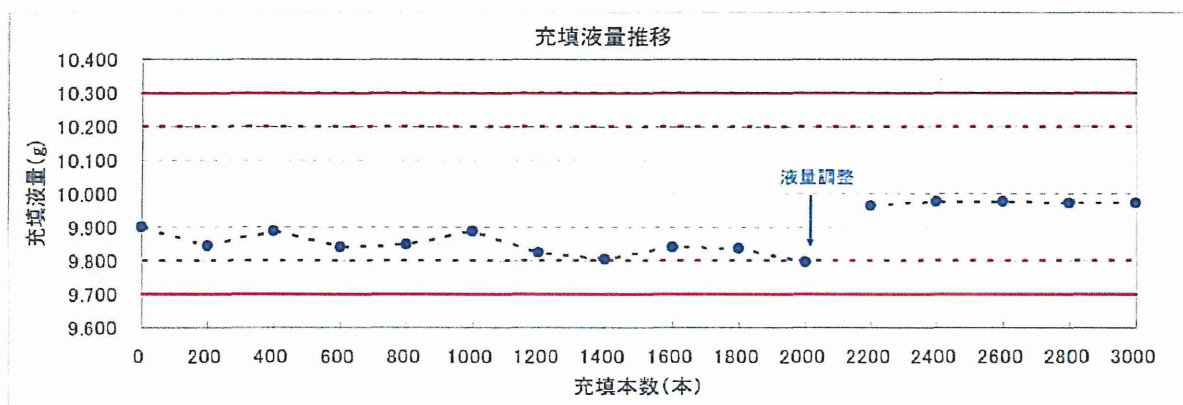


表 3. 充填液量結果 (φ3.0 ノズル使用 天秤)

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	9.8997
200 本目		9.8451
400 本目		9.8871
600 本目		9.8415
800 本目		9.8476
1,000 本目		9.8875
1,200 本目		9.8228
1,400 本目		9.8058
1,600 本目		9.8400
1,800 本目		9.8373
2,000 本目		9.7958
液量調整		9.9938
2,200 本目		9.9621
2,400 本目		9.9778
2,600 本目		9.9745
2,800 本目		9.9730
3,000 本目		9.9732



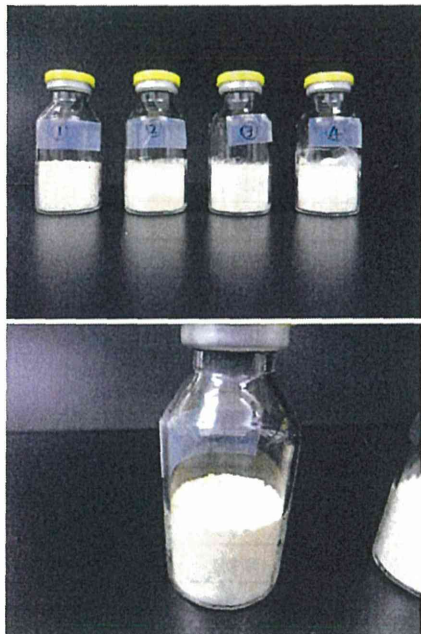


図3. 凍結乾燥品一任状

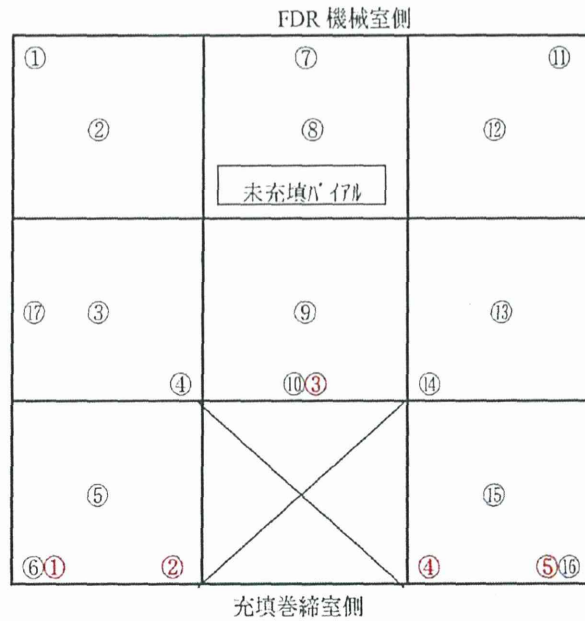


表5. 凍結乾燥仕込み結果ならびに巻締め結果

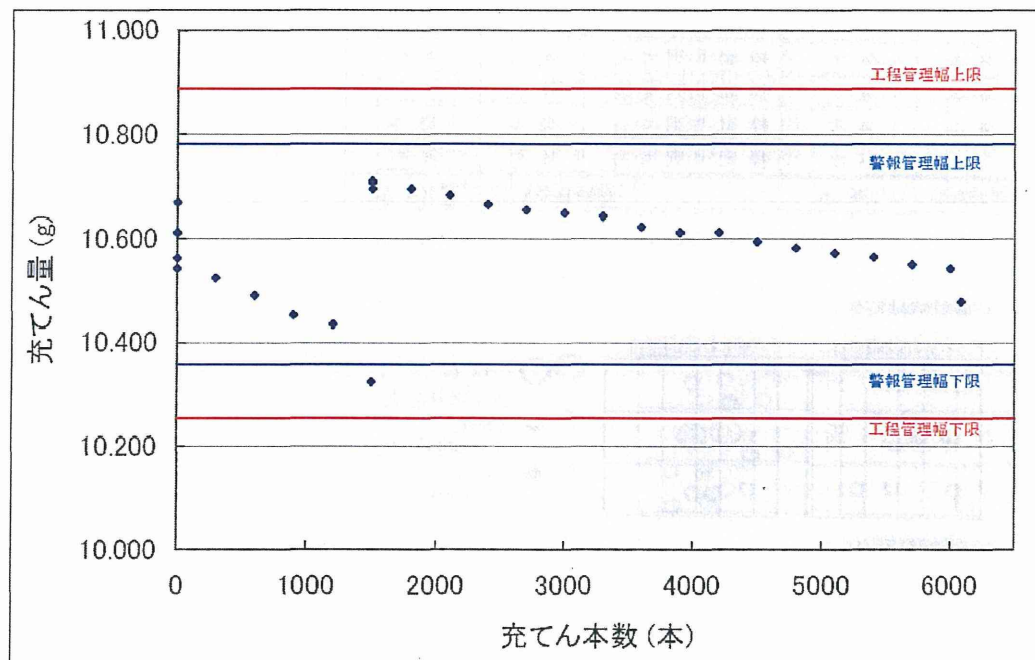
項目	目標値	結果
実施年月日	—	2015.01.29～2015.02.03 (5泊6日)
凍結乾燥仕込み本数	1,080本 (凍乾枠8枠分)	1,080本 (凍乾枠8枠分) 水充填バイアル 1,010本 実薬充填バイアル 22本 空バイアル 48本
品温センサー本数	—	5本 (実薬充填バイアル)
巻締め本数	—	17本 (実薬充填バイアル)

T-705 注射剤 600mg 試作製造結果

充填 結果

項目	目標値	結果
作業年月日	—	2015.03.17
開始時		10.612 g, 10.668 g, 10.542 g, 10.562 g, 10.610 g
300 本目	10.57 g	10.524 g
600 本目		10.490 g
900 本目	警報管理幅	10.452 g
1200 本目	: 10.359 ~ 10.781 g	10.434 g
1500 本目	工程管理幅	10.324 g (警報管理幅外)
1501 本目 ~1503 本目	: 10.253 ~ 10.887 g	10.710 g, 10.706 g, 10.694 g (充てん液量再調整後)
1800 本目		10.694 g
2100 本目		10.682 g
2400 本目		10.664 g
2700 本目		10.654 g
3000 本目		10.648 g
3300 本目		10.642 g
3600 本目		10.622 g
3900 本目		10.612 g
4200 本目		10.612 g
4500 本目		10.594 g
4800 本目		10.582 g
5100 本目		10.572 g
5400 本目		10.564 g
5700 本目		10.550 g
6000 本目		10.542 g
終了時		10.478 g

充填液量 結果



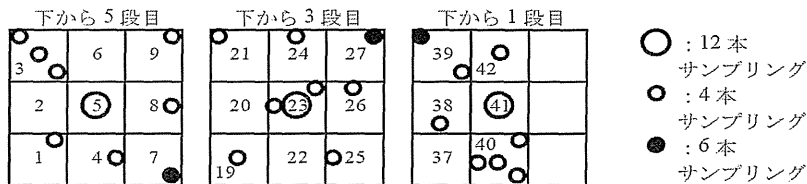
充填時サンプリング結果

項目	指図量	結果
作業年月日	—	2015.03.17
開始時	30 本	30 本
100 本目～1400 本目 (100 本毎)	各 20 本	各 20 本
1500 本目	30 本	30 本
3000 本目	30 本	30 本
4500 本目	30 本	30 本
終了時	30 本	30 本

巻縮時 サンプリング結果

項目	指図量	結果	項目	指図量	結果
作業年月日	—	2015.03.23			
開始時	24 本	24 本	枠 23 中列 左端	4 本	4 本
1500 本目	24 本	24 本	枠 23 中列 中央	12 本	12 本
3000 本目	24 本	24 本	枠 23 奥列 右端	4 本	4 本
4500 本目	24 本	24 本	枠 24 奥列 中央	4 本	4 本
終了時	24 本	24 本	枠 25 中列 左端	4 本	4 本
枠 1 奥列 右端	4 本	4 本	枠 26 奥列 中央	4 本	4 本
枠 3 前列 右端	4 本	4 本	枠 27 奥列 右端	6 本	6 本
枠 3 中列 中央	4 本	4 本	枠 38 前列 中央	4 本	4 本
枠 3 奥列 左端	4 本	4 本	枠 39 前列 右端	4 本	4 本
枠 4 中列 右端	4 本	4 本	枠 39 奥列 左端	6 本	6 本
枠 5 中列 中央	12 本	12 本	枠 40 前列 右端	4 本	4 本
枠 7 前列 右端	6 本	6 本	枠 40 中列 左端	4 本	4 本
枠 8 中列 右端	4 本	4 本	枠 40 中列 中央	4 本	4 本
枠 9 奥列 右端	4 本	4 本	枠 40 奥列 右端	4 本	4 本
枠 19 中列 中央	4 本	4 本	枠 41 中列 中央	12 本	12 本
枠 21 奥列 左端	4 本	4 本	枠 42 中列 中央	4 本	4 本
サンプリング合計数	258 本		巻縮良品残数	5364 本	

<凍乾機械室側>



<充填巻縮室側>

<資料 5 >

- H26-5:** (1) HPLC を用いたラット血漿中 T-705 濃度測定法バリデーション
(2) T-705 調製液（媒体：メグルミン、L-アラニン、トレハロースおよび注射用水を含む生理食塩水）の濃度測定法バリデーション

<資料5> H26-5: (1) HPLC を用いたラット血漿中 T-705 濃度測定法バリデーション

Table 1 Selectivity of T-705, T-705M1, and internal standard in rat plasma

Analysis sample	T-705		T-705M1		Internal standard	
	Peak area	Ratio (%)	Peak area	Ratio (%)	Peak area	Ratio (%)
Male 1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Male 2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Male 3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Female 1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Female 2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Female 3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
S1	3618	-	5542	-	946334	-

Ratio (%) = Peak area in each selectivity sample / Peak area in S1 sample × 100

Table 2 Back-calculated concentrations and parameters of calibration curves in rat plasma

Analyte	Calibration No.	Concentration (µg/mL)															r	Slope	Intercept			
		0.1	Ac (%)	0.2	Ac (%)	0.5	Ac (%)	1	Ac (%)	2	Ac (%)	5	Ac (%)	10	Ac (%)	20				Ac (%)	50	Ac (%)
T-705	1	0.0984	98.4	0.206	103.0	0.496	99.2	1.02	102.0	2.08	104.0	5.17	103.4	9.22	92.2	20.5	102.5	49.0	98.0	0.9990	0.0401	-0.0000208
	2	0.0991	99.1	0.199	99.5	0.506	101.2	1.07	107.0	2.09	104.5	4.97	99.4	9.75	97.5	19.5	97.5	48.2	96.4	0.999	0.0414	0.000369
	3	0.100	100.0	0.197	98.5	0.517	103.4	1.02	102.0	1.99	99.5	4.92	98.4	10.1	101.0	19.4	97.0	50.3	100.6	1	0.0403	-0.000207
	Mean	0.0992	-	0.201	-	0.506	-	1.04	-	2.05	-	5.02	-	9.69	-	19.8	-	49.2	-	-	-	-
	SD	0.0008	-	0.005	-	0.011	-	0.03	-	0.06	-	0.13	-	0.44	-	0.6	-	1.1	-	-	-	-
	Precision (%)	0.8	-	2.5	-	2.2	-	2.9	-	2.9	-	2.6	-	4.5	-	3.0	-	2.2	-	-	-	-
T-705M1	1	0.0984	98.4	0.205	102.5	0.505	101.0	1.03	103.0	2.05	102.5	5.19	103.8	9.34	93.4	20.3	101.5	48.2	96.4	0.999	0.0579	-0.000272
	2	0.0984	98.4	0.203	101.5	0.500	100.0	1.07	107.0	2.11	105.5	5.00	100.0	9.71	97.1	19.6	98.0	47.4	94.8	0.999	0.0604	0.000364
	3	0.101	101.0	0.193	96.5	0.514	102.8	1.04	104.0	2.04	102.0	5.09	101.8	10.1	101.0	19.1	95.5	48.5	97.0	0.999	0.0565	0.000152
	Mean	0.0993	-	0.200	-	0.506	-	1.05	-	2.07	-	5.09	-	9.72	-	19.7	-	48.0	-	-	-	-
	SD	0.0015	-	0.006	-	0.007	-	0.02	-	0.04	-	0.10	-	0.38	-	0.6	-	0.6	-	-	-	-
	Precision (%)	1.5	-	3.0	-	1.4	-	1.9	-	1.9	-	2.0	-	3.9	-	3.0	-	1.3	-	-	-	-

Ac: Accuracy

r: Correlation coefficient

SD: Standard deviation

Table 3 Within-run and between-run accuracy and precision of T-705 in rat plasma

Day	Sample No.	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)			
		0.1	0.2	2	40
1	1	0.115	0.209	2.21	43.6
	2	0.107	0.201	2.25	39.5
	3	0.103	0.205	2.32	41.3
	4	0.115	0.222	2.30	41.8
	5	0.107	0.207	2.22	40.7
	Mean (n=5)	0.109	0.209	2.26	41.4
	SD (n=5)	0.005	0.008	0.05	1.5
	Accuracy (%)	109.0	104.5	113.0	103.5
	Precision (%)	4.6	3.8	2.2	3.6
2	1	0.104	0.202	1.93	38.6
	2	0.0890	0.198	1.90	37.2
	3	0.0968	0.200	1.98	35.8
	4	0.102	0.194	1.92	37.5
	5	0.0841	0.206	1.97	36.5
3	1	0.113	0.204	2.08	43.5
	2	0.109	0.214	2.10	42.0
	3	0.107	0.222	2.14	43.1
	4	0.100	0.213	2.15	35.3
	5	0.111	0.215	2.17	43.3
	Mean (n=15)	0.104	0.207	2.11	40.0
	SD (n=15)	0.009	0.008	0.14	3.0
	Accuracy (%)	104.0	103.5	105.5	100.0
	Precision (%)	8.7	3.9	6.6	7.5

SD: Standard deviation

Table 4 Within-run and between-run accuracy and precision of T-705M1 in rat plasma

Day	Sample No.	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)			
		0.1	0.2	2	40
1	1	0.116	0.216	2.17	43.0
	2	0.111	0.206	2.21	38.9
	3	0.102	0.209	2.31	41.1
	4	0.114	0.223	2.26	41.2
	5	0.112	0.215	2.18	40.3
	Mean (n=5)	0.111	0.214	2.23	40.9
	SD (n=5)	0.005	0.007	0.06	1.5
Accuracy (%)	111.0	107.0	111.5	102.3	
Precision (%)	4.5	3.3	2.7	3.7	
2	1	0.106	0.197	1.95	38.2
	2	0.0974	0.196	1.95	36.9
	3	0.0974	0.198	2.01	35.8
	4	0.0980	0.193	1.95	37.1
	5	0.0874	0.203	2.00	36.1
	Mean (n=5)	0.103	0.206	2.12	39.1
	SD (n=5)	0.008	0.012	0.12	2.5
Accuracy (%)	103.0	103.0	106.0	97.8	
Precision (%)	7.8	5.8	5.7	6.4	
3	1	0.106	0.177	2.18	41.1
	2	0.0980	0.213	2.16	40.4
	3	0.101	0.214	2.13	41.1
	4	0.101	0.215	2.18	34.3
	5	0.0997	0.212	2.19	40.8
	Mean (n=5)	0.103	0.206	2.12	39.1
	SD (n=5)	0.008	0.012	0.12	2.5
Accuracy (%)	103.0	103.0	106.0	97.8	
Precision (%)	7.8	5.8	5.7	6.4	

SD: Standard deviation

Table 5 Dilution integrity of T-705 and T-705M1 in rat plasma

Sample No.	T-705	T-705M1
	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)
	50	50
1	51.0	49.9
2	51.5	51.0
3	50.7	50.0
4	52.9	53.3
5	53.0	52.0
Mean	51.8	51.2
SD	1.1	1.4
Accuracy (%)	103.6	102.4
Precision (%)	2.1	2.7

Plasma concentrations were analyzed after 20-fold dilution with blank plasma.

SD: Standard deviation

Table 6 Recovery of T-705 and T-705M1 in rat plasma

Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Sample No.	T-705			T-705M1		
		Peak area		Recovery (%)	Peak area		Recovery (%)
		Recovery samples	QC samples		Recovery samples	QC samples	
0.2	1	15494	8006	-	19716	11801	-
	2	15349	7440	-	20261	11171	-
	3	15164	8220	-	20343	12193	-
	Mean	15336	7889	51.4	20107	11722	58.3
2	1	155913	83184	-	206297	111078	-
	2	153440	83230	-	202796	113415	-
	3	156146	85081	-	206914	115468	-
	Mean	155166	83832	54.0	205336	113320	55.2
40	1	3041312	1565402	-	3822994	2076175	-
	2	3038313	1457248	-	3813539	2022097	-
	3	3087986	1587982	-	3873615	2111743	-
	Mean	3055870	1536877	50.3	3836716	2070005	54.0

Recovery (%) = Mean peak area in QC samples / Mean peak area in R \times 100

Table 7 Assessment of carry-over of T-705, T-705M1, and internal standard in rat plasma

Compound	Sample ID	Peak area	Sample ID	Peak area	Carry-over (%)
T-705	SB-1	0	S1-1	6993	0.0
	SB-2	0	S1-2	4722	0.0
	SB-3	0	S1-3	4243	0.0
	Mean	-	-	5319	-
T-705M1	SB-1	0	S1-1	9577	0.0
	SB-2	0	S1-2	6675	0.0
	SB-3	0	S1-3	6075	0.0
	Mean	-	-	7442	-
Internal standard	SB-1	0	S1-1	950286	0.0
	SB-2	0	S1-2	1025188	0.0
	SB-3	0	S1-3	1008499	0.0
	Mean	-	-	994658	-

Carry-over (%) = Peak area of SB sample / Mean peak area of S1 samples \times 100

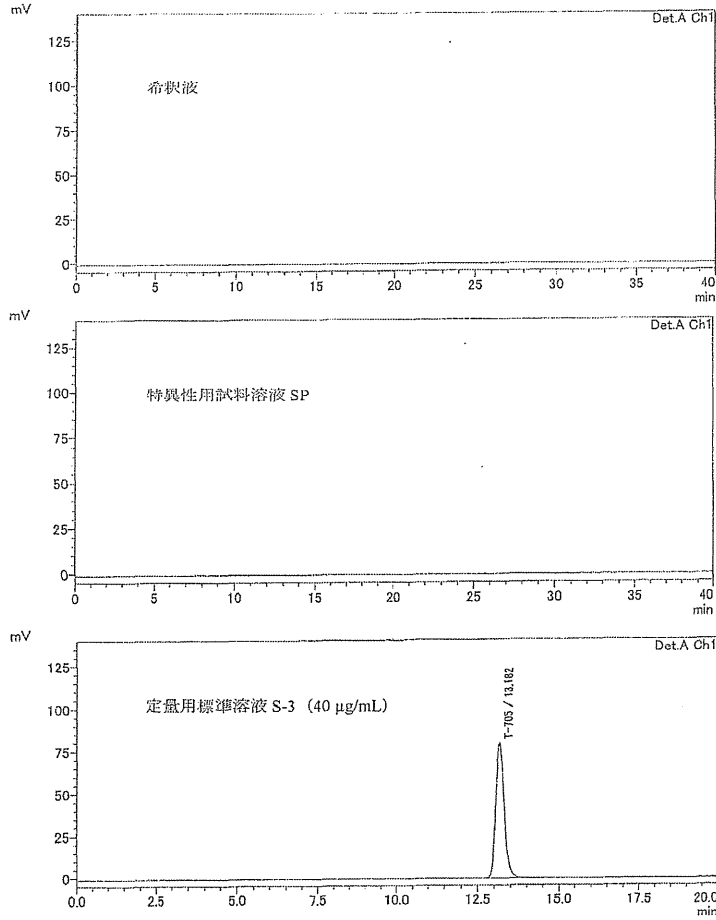
Table 8 Processed sample stability of T-705 and T-705M1 in extracts of rat plasma at 10°C

Storage period	Sample No.	T-705		T-705M1	
		Concentration ($\mu\text{g/mL}$)		Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	
		0.2	40	0.2	40
25 hours	1	0.219	39.8	0.207	38.7
	2	0.216	40.2	0.206	39.2
	3	0.216	39.2	0.211	38.6
	Mean	0.217	39.7	0.208	38.8
	Mean accuracy (%)	108.5	99.3	104.0	97.0
50 hours	1	0.226	40.1	0.200	38.8
	2	0.208	36.8	0.204	34.6
	3	0.190	37.7	0.186	37.3
	Mean	0.208	38.2	0.197	36.9
	Mean accuracy (%)	104.0	95.5	98.5	92.3

Mean accuracy (%) = Mean concentration of stored sample / Theoretical concentration \times 100

(2) T-705 調製液（媒体：メグルミン、L-アラニン、トレハロースおよび注射用水を含む生理食塩水）の濃度測定法バリデーション

調製液中の T-705 濃度測定法における特異性



調製液中の T-705 濃度測定法における検量線の直線性

濃度 (µg/mL)	20.000	30.000	40.000	50.000	60.000
ピーク面積	723740.9	1089950.3	1442372.1	1812377.3	2168543.9
(µV·sec)	726661.9	1087064.1	1445881.5	1811776.8	2170357.9
相対偏差 ^{*1}	-0.239	0.302	-0.382	0.182	-0.081
(%)	0.166	0.036	-0.139	0.148	0.002
相関係数 (r) ^{*2}	0.999986				
傾き	36121				
Y切片	3045.2				
Y切片/最低濃度の平均ピーク面積 ^{*3}	0.4%				

*1 適合基準：±5.0%以内

*2 適合基準：r=0.99 以上

*3 適合基準：原点 (0) ±10.0%以内

調製液中の T-705 濃度測定法におけるオートサンプラー内安定性

(設定温度 ; 5°C)

測定試料	測定時点	ピーク面積 ($\mu\text{V} \cdot \text{sec}$)	平均値 ($\mu\text{V} \cdot \text{sec}$)	安定性 ^{*1} (%)
検量線用標準溶液 S-3 (40 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	システム適合性確認後	1448704.6	1448186.0	(100.0)
		1447667.5		
	24時間後	1449511.7	1449264.4	100.1
		1449017.0		
試料溶液 T1 (60 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	システム適合性確認後	2276330.7	2273330.2	(100.0)
		2270329.6		
	24時間後	2273545.6	2274768.4	100.1
		2275991.1		
試料溶液 T3 (20 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	システム適合性確認後	760777.5	761216.8	(100.0)
		761656.2		
	24時間後	765560.8	764761.8	100.5
		763962.9		

*1 適合基準 : 100.0 \pm 5.0%以内 (システム適合性確認後に測定されたピーク面積の平均値を100.0%とする)

調製液中の T-705 濃度測定法における真度および併行精度

調製液濃度 (mg/mL)	試料溶液名	測定濃度 (mg/mL)	回収率 (%)	回収率平均値 ^{*1} (%)	RSD ^{*2} (%)
1	T1	1.0586	105.9	105.4	0.7
		1.0463	104.6		
		1.0584	105.8		
	T2	1.0592	105.9	105.4	0.4
		1.0530	105.3		
		1.0499	105.0		
50	T3	1.0706	107.1	105.9	1.0
		1.0498	105.0		
		1.0574	105.7		
	T4	51.200	102.4	102.3	0.5
		50.861	101.7		
		51.349	102.7		
50	T5	50.124	100.2	102.1	1.7
		51.762	103.5		
		51.325	102.6		
	T6	51.330	102.7	102.4	0.3
		51.261	102.5		
		51.015	102.0		

*1 適合基準 : 100.0 \pm 10.0%以内

*2 適合基準 : 5.0%以下

調製液中の T-705 濃度測定法における室内再現精度

調製液濃度 (mg/mL)	実験 番号	回収率 (%)	Mean (%)	RSD ^{*2} (%)
1	1 ^{*1}	105.9	103.2	2.1
		105.3		
		105.0		
	103.5			
	2	103.5		
	102.8			
50	3	100.5	101.6	1.2
		102.8		
		99.5		
	100.2			
	1 ^{*1}	103.5		
	102.6			
2	2	102.4	101.6	1.2
		102.4		
		101.7		
	100.5			
	3	100.6		
	100.6			

*1 ; 真度及び併行精度の結果を用いた。

*2 ; 適合基準 : 5.0%以下

調製液中の T-705 安定性

調製液濃度 (mg/mL)	測定試料	測定時点	測定濃度 (mg/mL)	平均値 (mg/mL)	回収率 (%)	平均値 (%)	RSD (%)	安定性 (%)				
1 (40 µg/mL)	試料溶液 T2 (40 µg/mL)	室温・遮光 条件下 (1週間)	1.0592	1.0367	105.9	103.7	0.7	98.4				
			調製直後 ^{*1}		1.0530				105.3	105.4	0.4	100.0
			1.0499		105.0							
		冷蔵・遮光 条件下 (1週間)	1.0430		104.3							
		1.0295	103.0									
		1.0377	103.8									
	50 (40 µg/mL)	試料溶液 T5 (40 µg/mL)	室温・遮光 条件下 (1週間)	1.0488	51.180	104.9	102.4	1.8	100.2			
				1.0421		104.2				104.2	0.7	98.9
			1.0350	103.5								
			調製直後 ^{*1}	50.124		100.2						
51.762	51.070	103.5	102.1	1.7	100.0							
51.325	102.6											
52.090	104.2											
51.170	102.3	102.4	1.8	100.2								
50.279	100.6											

*1 ; 真度及び併行精度の結果を用いた。

<資料6>

REACTION PROJECT - EC 研究連携コンソーシアム 実施計画概要

および

薬物動態・安全性・忍容性に関する研究項目（抜粋）

<資料6> EC-REACTION PROJECT 研究内容詳細

(PK 薬物動態・安全性・忍容性に関する研究エリアを抜粋)

EC REACTION! Consortium-participating organizations

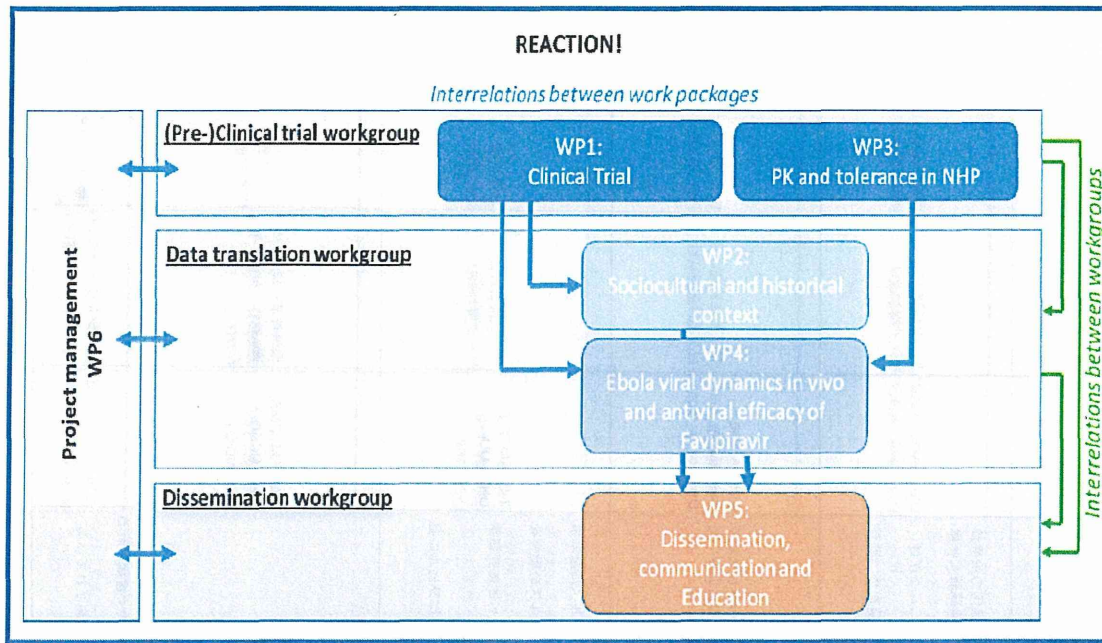
Participant No *	Participant organisation name	Country
1 (Coordinator)	INSERM U1137 (INSERM)	France
2	INSERM U897 (ADERA)	France
3	Bernhard-Nocht-Institute for Tropical Medicine (BNI)	Germany
4	Institut Pasteur (IP)	France
5	Ecole Normale Supérieure de Lyon (EMS)	France
6	Aix Marseille Université (AMU)	France
7	Ruprecht-Karls University Heidelberg (UHEI)	Germany
8	Drug Discovery Factory/ Catalyze (DDF)	The Netherlands
9	Universiteit van Amsterdam (UVA)	The Netherlands
10	Universiteit Utrecht (UU)	The Netherlands
11	Université Cheikh Anta DIOP (UCAD)	Senegal
12	Public Health England (DH)	United Kingdom

Partner	REACTION! project expertise
INSERM	<ul style="list-style-type: none"> - Expertise in emerging infectious diseases (Prof Raoul, P4 Lyon-Mérieux); - Expertise in Biostatistical Modelling and Pharmacometrics (Prof Mentré, Dr Guedj, dr. Laoulan Université Paris Diderot); - The largest Animal Biosafety Level 4 facility in Europe (P4 Lyon-Mérieux).
ADERA	<ul style="list-style-type: none"> - Specialism in tropical diseases (Prof Malvy) - Expertise in disease surveillance and control in Guinea (Dr Keita); - Expertise in epidemiology and clinical trials in west Africa (Dr. Anglaret); - Population health surveillance and research in tropical settings (Dr. Sissoko).
BNI	<ul style="list-style-type: none"> - Knowledge in applied and basic aspects of virus biology, virus life cycle, pathogenesis and immunology (Prof. Günther); - Running a modern research and training centre in the West African rainforest; - Experience in working with highly pathogenic viruses in the highest biosafety levels (BSL4) (Prof. Günther).
IP	<ul style="list-style-type: none"> - Knowledge of and expertise in human Ebola virus and Lassa Fever infection and field work (dr. Baize); - Experience in project coordination in BSL4 facilities (dr. Baize).
EMS	<ul style="list-style-type: none"> - Extensive field experience in Guinea to perform anthropological research in the local context of the Ebola outbreak (Dr. Le Marcis).
AMU	<ul style="list-style-type: none"> - Expertise in clinical virology, specialism in diagnosis, genomics and genetics of emerging RNA viruses (prof. de Lamballerie).
UHEI	<ul style="list-style-type: none"> - Expertise in Mathematical Immunology: within-host infection and immune dynamics (dr. Graw).
DDF	<ul style="list-style-type: none"> - Expertise in the successful management of large international collaborative efforts in medical research.
UVA	<ul style="list-style-type: none"> - Clinical expertise, community organizer and anthropological expertise on virus outbreaks in West Africa (Prof. Nguyen).
UU	<ul style="list-style-type: none"> - Knowledge of theoretical biology and computational biology, expertise in Quantitative Immunology (Prof. de Boer).
UCAD	<ul style="list-style-type: none"> - Experts in training students on researching and analysis of contemporary dynamics of African societies (Prof. Faye). - Providing technical support to NGOs working in West Africa: Clinical trials, education, environmental and development issues (Prof. Faye).
DH	<ul style="list-style-type: none"> - Expertise in immunology, translational research programmes in the development of infectious disease vaccines, therapeutics and diagnostics (Prof. Carroll); - Expertise in viral haemorrhagic fevers and arboviruses (Prof. Hewson).

WP-3で予定されている具体的な活動内容(概要)

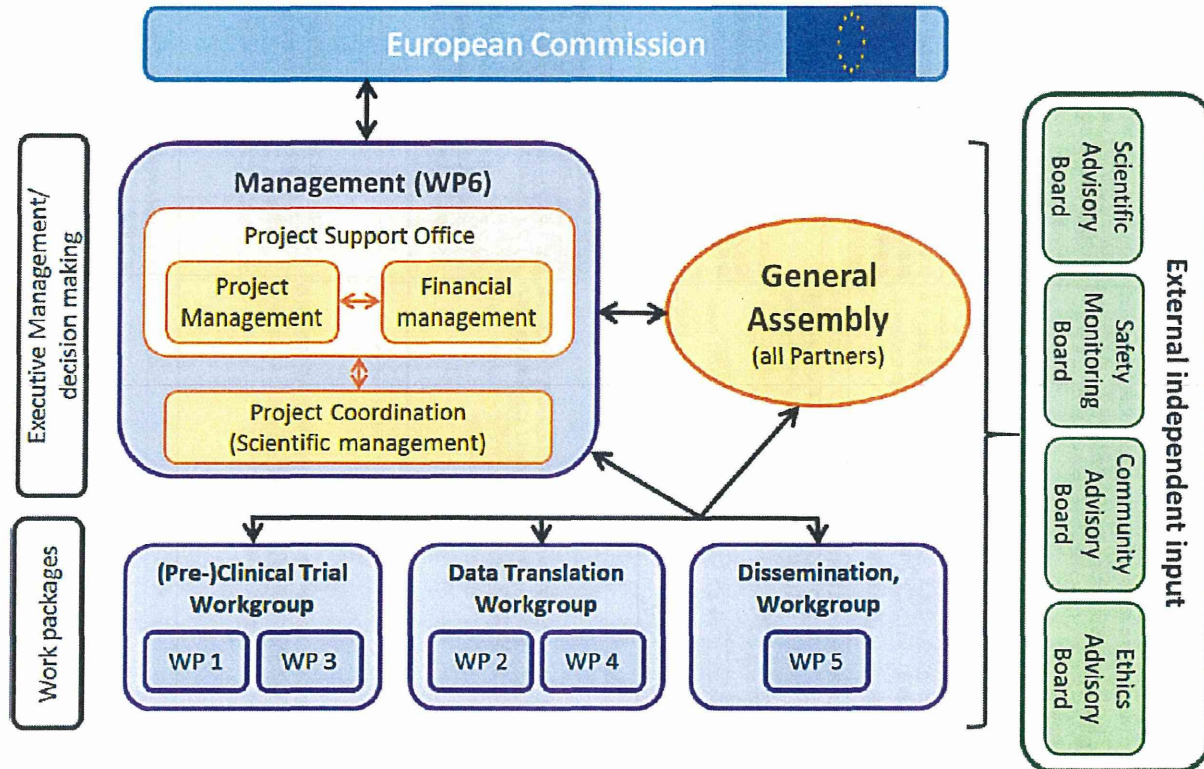
Task No.	主要な研究内容	Subtask No.	主な作業対象・項目	詳細
全体の枠組み	BSL4での感染macaque model での ファビピラビルの抗ウイルス効果検証		感染前投与および感染初期投 与での効果について着目	
	医療従事者の感染対策		予防投薬 PEP	全感染症例の10%を占める(その致死率は49%程度) 医療機能を維持するために不可欠
3.1	NHP-PK・耐性研究 (担当: Prof. de Lamballerie, AMU/INSERM)	3.1.1	ヒト・NHPにおける既存情報 解析	実験デザインの基礎情報整理 PFIM (Dr Mentreチーム開発の解析ソフト)を使用し、PK試験で集められ る情報解析 非感染モデル実験結果を参考にpopulation parameter (PK中央値、個体間変 異等)推測 モデル検証 (MONOLIXとmax.likelihood approachによる) 10、50、100%薬剤暴露相当の対象濃度での非感染マウスでの候補投与量決定
		3.1.2	レベル2実験施設(SILABEに 再委託)	不活化手順の検証も含む、PK研究による感染動物実験の最適手法探索 有効血中濃度到達の動態分析・特徴把握(遅延治療での投薬とその維持量に 関して検証) 生体からのサンプリングによりファビピラビルの用量・反応試験、臨床生化学 的・血液学的パラメータ追跡 BSL4感染動物実験用の最適用量、投与時間、投与方法の決定 有効血中濃度到達に必要なローディング量、維持用量含む(ヒトPK試験と マウス実験結果からは60µg/ml必要で、これはp.o.でもi.v.でも可能)
3.2	感染NHPでのファビピラビル治療評価 (担当: Prof. H. Raoul, P4LM/INSERM)	3.2.1	感染NHPでの薬効評価のための 最適実験モデルデザイン	IM感染サルモデル(重症モデル)について最適維持療法の検証
			Prophylaxisはp.o.で実施	用量ごとに10日間フォローアップ、血中濃度モニタリング実施
			PEPはi.v.で実施	維持投与は最適ルートを利用、10日間フォロー基準で、用量増テストも実施
			4セット各4週のスケジュール	PK・耐性分析、投与ルート、投薬スケジュール、感染の有無よって比較群 を構成 1)感染無治療群および前暴露群の追跡、2)後暴露群・経時追加投与で感染 無症状期と有症期を3セット(詳細要確認) 21日目に安楽死・剖検
3.3	データ収集分析 (調整: Dr S. Gunther, BNI)	3.3.1 Porton Down/DH	臨床生化学・血液学的評価	血球数・電解質・肝酵素・尿酸値の測定
		3.3.2 BNI	ウイルス検出・ウイルス量測	
		3.3.3 AMU	ウイルス進化・次世代シーク エンス(NGS)分析	NGSによる血中核酸抽出でのゲノム特性分析
		3.3.4 IP	免疫学的評価(血清学的側)	血清分析(ELISAと血清中和試験による感染時の体液反応のモニタリング)
		3.3.5 DH	免疫学的評価(その他)	多岐にわたる商業的アッセイ分析の利用 T細胞と樹状細胞機能に着目した免疫学的評価
		3.3.6 UPD	PK・生物統計解析	ファビピラビルPK試験における不活化手順(60°C、1h)の検証
				[生存]を主評価基準において、non-compartment analysisにより各PKパラ メータ(AUC, C _{min} , t _{max} , clearance)を収集。 Non-parametric log-rank testによる用量依存変化と遅延治療の評価。 他のPKパラメータ(用量、前投与量)およびウイルス血症動態パラメータ (最大値、治療開始後減少曲線)、遺伝学的変異についても多変量semi- parametric Cox分析により評価。
			2次データ分析	ウイルス血症・PKの比較、臨床生化学的・血液学的、解剖病理学的・免疫 学的研究を、各投与量毎の比較群の異なるタイムポイントで検討。

Graphical representation of the interrelations of the WPs and WGs (ref. p56)



Organizational structure of REACTION!

(Arrows indicate flow of information and advice between different organizational structures) (ref. p.57)



(ref. Page No は EC REACTION!実施計画書の参照元ページを示す)

EC : エボラ対策緊急措置 研究とイノベーション活動の枠組み概要 (Work Package 1 - 6 の作業活動要約)

WP	カテゴリ	活動の目的 (1)	活動の目的 (2)	実施担当機関 (大学 : 主導機)	WGカテゴリ	WP 責任担当者	重要な活動指標 (達成目標スケジュール)
1	臨床試験(ギニア)	ヒトEVDにおける死亡率およびウイルス量低下に関するファビピラビル抗エボラウイルス効果について早急にエビデンスを収集し提供する。	ヒトEVD感染に対するファビピラビル高容量投与による血清RNA量および感染負荷の低下の評価：薬剤の耐性試験：エボラウイルスのウイルス量集団発生状況解析 (抗ウイルス薬耐性獲得の可能性のある変異の解析を含む)	ADERA, INSERM, BNI	(前) 臨床試験WG	Prof. Malvy	ファビピラビルの効果に関する最終報告書提出 (Q3/Y1)
2	(アウトブレイクの) 社会的・文化的・発生経緯の背景分析	EVD沈静化に向けた研究介入が流行の背景にある社会文化的・史的習慣的現状を十分詳細に理解した視座に基づいて実施されていること、また現状その対策努力に連う信頼を得て実施される。(臨床学的研究の成果を介入支援策として実際の効果を創出するための橋渡しを行うことが期待されている)	効果的な臨床治療を安全に提供されるため、罹患リスクのある集団の治療参加を促し、必要な治療およびケアを提供する上で障害となっている課題を明確にする。 ノロトコルにある専門的内容について説明し理解を得ることをこころがけ、都市および地方各地の状況に則した介入支援策の需要を促す。 将来発生しうる事象に対し得られた知見や課題を識別普及させるため、現在の感染禍の発生経緯について詳細情報を整理する。	UVA, EMS, UCAU	データ解析WG	Prof. Nguyen	社会文化史的に地域で受容可能な治療を担保する適切な介入のあり方を見出す (Q4/Y1)
3	ファビピラビルPK・忍容性試験	適正薬用量 (安定な最高耐容量) の決定、異なるTボフ感染暴露タイミングでの投薬効果を評価検証する上で必要とされるNIHを用いたファビピラビルPKおよび耐性試験の実施。具体的には以下の点に注目する。 1) 予防投薬によってエボラ・ウイルス感染が予防可能か (Prophylaxis) 2) 潜伏期に投与することで生存率の改善が見込めるか (Post-exposure prophylaxis) 3) 感染発症して以降、比較的臨床初期の投薬を検討して生存率の改善が見込めるか	感染にともなう生物学的指標の変異を識別する。具体的には、分子レベルのウイルス量およびウイルス集団の進化、医学・生化学的・血液学的指標や免疫反応上の変化を含む。	ADERA, BNI, INSERM, IP, AMU, DH	(前) 臨床試験WG	Prof. Günther	ファビピラビルの実証的な適正薬用量および投薬に関する成果 (Q2/Y1)
4	エボラウイルス (EVD) 動態とファビピラビルの効果	治療展開に向けた、異なるウイルス学的反応決定因子の定量的理解およびその情報共有促進のための、WP1 (ヒト対象試験) およびWP3 (NIH試験) 研究成果データの詳細解析	ホスト-病原体-治療薬の相互関連効果の解析に基づく抗ウイルス治療効果の評価を数学的モデルにより特徴づける。 現状、最初の例として動物およびヒト感染におけるエボラウイルスの動態を解析するため、以下の内容を目的としている。 1) ウイルスのフィノサイクルおよび免疫反応において測定すべき重要指標の見極め 2) ファビピラビル治療期間中の投与量対効果相関の評価 3) ウイルス血症と生存率の関連解析、および将来的なファビピラビルに基づく治療法の効果予測解析	INSERM, BNI, UHEI, UU	データ解析WG	Dr Guodj	将来的なヒトに対する治療方法の合理化しむけた予見的モデルの開発 (Q4/Y2)
5	情報普及・展開・共有	関係者に対する効果的効率的な研究成果の共有および関係教育活動を通じた研究成果活用促進体制の確立	1) 患者、現地治療機関および患者支援組織等への教育啓発 2) ウェブサイトの設立 3) 情報普及・コミュニケーション促進活動	INSERM, EMS, DDF, UCAU	情報普及・実践・教育WG	Prof. Raoul	特に1年目の活動に重点をおくが、PJ実施期間を通じて活動を行う。
6	プロジェクト管理	全体活動進捗管理調整	1) PJ目標が計画されたタイムラインにそって予算計画範囲内で達成されるよう調整を図る。 2) PJ参加関係者全ての活動がECとの契約と合意にそって実施されていることを確認する。	DDF	プロジェクト管理WG	DDFにて運営調整	特に1年目の活動に重点をおくが、PJ実施期間を通じて活動を行う。

活動進捗のマイルストーンと段階的成果

成果(1)	----->	成果(2)	----->	成果(3)	----->	成果(4)	----->	成果(5)	----->
3サイト設置 予定対象者数確保 (第4月まで)		安全性監査状況概要把握 (第4月まで)	最終対象患者の臨床試験結 果取得(第5月まで)	原稿(第1稿) (第6月まで)	ウイルス学的知見としての 成果の取りまとめ(第8月 まで)	原稿(第2稿)およびその 最終稿と追試にむけた データ・パッケージの作成 (第9月まで)		ファビピラビルの効果につい て収集されたデータ・パッ ケージの完成(第12月ま で)	
ギニア現地チーム構成(第1月 まで) EC共同事業体の現地訪問視察報 告に関するワークショップ(第1 月) 月別ワークショップ成果報告(第 1-10月まで)	コナクリ、ダカール、トゥロ ンでの感染発生経緯の詳細 データ収集と医療技術に関す る情報収集の完結(第 6月まで)	重要メッセージを記したマニユ アル、ツール等知識情報伝達戦 略に沿ったアイテムの開発(第 10月まで)	ギニア3サイトでの現地調 査データ収集の完結、社会 構造・身体・疾病・死に関 する領域について詳細活用 できる文献の作製(第10月 まで)	社会的文化的・発生の背景 に関するシンポジウム開催 とフィードバック(特に Scientific CommitteeとIRB からの意見) (第11月まで)	身体・疾病・死に関する考 え方について普及に活用で きる解析情報の作製 エボラ感染とその臨床治験 に関する風評分析から得ら れる解析情報 (第12月まで)	WP6で実践するための、治 療ケアを受け入れ継続的に 利用するための適切な介入 支援策の提案を開発する (第12月まで)		回復者に関するフォローアッ プデータの収集(第18月-20 月まで) 感染対策上のコミュニケー ション・チャネルとしての回 復者の役割に関して活用可 能な解析情報(第20月まで)	特集「エボラ感染病：発生の 責任と負担—西アフリカの保 衛システム崩壊から学ばこと (暫定和訳)」出稿
高山化学でのPK実験から活用可 能な情報・報告の入手(第1月)		非感染NHPsでの薬剤PKモデル の確立(第2月まで)		異なるサル群間比較に供す るための臨床・生化学・血 液学的データ (第5月まで)		薬剤投与量決定、臨床生化 学・血液学的指標検証のた めの生物学的データ収集 10%、50%、100%薬剤暴 露に相当するNHPモデルに 対する各投与量候補の選定 (第6月まで)	NHPでのファビピラビ ルのPKおよび耐性試 験のためのデータが感 染試験結果(第8月ま で)	生存率に基づいて実施され た、異なる病態進行レベル でのファビピラビル投与による 予防効果・治療効果の検証 と、投与量による相異、治療 遅延による相異に関するデー タの集約(第9月まで)	感染初期の病態に対するファ ビピラビルの実証的予防効果 に関する情報 病態が進行して後のファビピ ラビルの実証的治療効果に関 する情報 (第12月まで)
マウスでのファビピラビル治療効 果(ウイルス動態学およびファビ ピラビルによる治療に関するパラ メーター特性)に関する報告 (第6月まで)		NHPでのウイルス免疫学的マー カー・モデルに関する報告(第 15月まで) 投与量対効果相関に関する成 果、エボラウイルス感染に対す る先天的・後天的免疫獲得およ びその動態でのファビピラビル の効果(治療に対するNHP感 染動態モデルの開発を含む) (第15月まで)		ヒトでのファビピラビルの 抗ウイルス効果(ウイルス 血症および生存率に対す る)に関する報告(第20月 まで)					
ウェブデザイン設計、試験運用を へてPJ関係情報が共同事業体関 係者間で共有可能となる(第2月 まで) ウェブページ開設を通じて、科学 的コンテンツが閲覧可能となり、 PJ実施関係者、患者・医療関係 者組織およびその関係フォーラム での情報普及が可能となる。(第 3月まで)	教育普及活動および関連調査 活動についての報告書作成 (第6,12,18月)	現場情報や知識の普及および向 け、目的に沿って科学的な情報 に基づく文書が作製され、ウェブ サイトで公開される。また関係 課題について議論の場が設立 される(第6月)。	患者情報および保健医療従 事専門情報がギニア現地3サ イトで普及可能となる(第6 月)	全てのPJ実施関係者間で、 PJ成果として創出された報 告書や情報書類が活発に共 有促進される(第18月ま で)		検討開発された多様なモデ ルを総覧し、ファビピラビ ル基本の多様な治療レジメ ン開発にむけた異なるコン ピュータ内シミュレーショ ン予測が可能なソフトウェア ・パッケージ(R- Package)の開発 (第24月まで)		WP-1,2,3,4の活動実施の枠組 みで創出された科学論文の出 稿・出版(第6-24月)	
総会への定期的な内部進捗報告書 の提出(年二回、第6,12,18,24 月)	科学技術諮問会議(年1回) (第12,24月)	ECへの定期報告書の提出と受 理(活動報告書、管理報告書、 EC貢献の普及報告書など) (第12、24月)		ECへの最終報告書提出 (第24月)					

EC- REACTION! PROJECT の関係する欧州域内の代表的な新興再興感染症研究連携イニシアティブ

Initiative	Subjects and aims		
ERINHA	European research infrastructure on highly pathogenic agents.	ENIVD	To exchange and gather information working on the improvement of the collaboration and diagnostics for "imported" viral diseases in Europe.
EVA (FP7)	The European Viruses Archive (EVA) aims to create and mobilise a European network of high calibre centres with the appropriate expertise, to collect, amplify, characterise, standardise, authenticate, distribute and track, mammalian and other exotic viruses.	EurNegVec (COST)	The EurNegVec is an European network for neglected vectors and vector-borne infections. The main objectives are to endorse exchange of knowledge and methodologies, improve higher education, facilitate training of next generation experts, improve the European and national policies, produce innovation and disseminate the related scientific information, all these under the framework of the One Health paradigm.
SILVER (FP7)	The SILVER programme is a drug design programme to face emerging diseases caused by RNA viruses.	DDMoRe (FP7)	The DDMoRe (Drug Disease Model Resources) consortium aims to establish a set of standards that allow the efficient exchange and re-use of knowledge between all stakeholders - a gold standard for collaborative drug and disease modelling and simulation. The set of standards will be designed both for model and workflow encoding, as well as for storage and transfer of models and their associated metadata.
EMlab	The 4-years European mobile laboratory project aims to increase the capacity in Europe and Africa to respond to infectious disease outbreaks and will strengthen the collaboration between scientists on both continents.	ANRS 12316	A socio-anthropological and geographical approach to better understand the constraints to the practice of safe nursing.
PREDEMICS (FP7)	To provide preparedness, prediction and prevention of emerging zoonotic viruses with pandemic potential using multidisciplinary approaches.	PEPS, CNRS	The challenges of biomedical research on contemporary societies. multidisciplinary approach to clinical trials.
EDENext (FP7)	To investigate the biological, ecological and epidemiological components of vector-borne disease introduction, emergence and spread, and the creation of new tools to control them.	ANRS 12242	The clinical trial as a meeting. Scientific logic to individual experiences: Construction of participants and experiences biosociality subjectivation.
ENP4Lab	To enhance and maintain cooperation, communication and exchange of information between European Bio-safety Level 4.	VASP	Vaccine acceptability among stigmatised populations : CIHR team on socio-cultural aspects of implementing HIV vaccine programs in China, India and Kenya.
		WAPHIR	West African Platform for HIV Intervention Research

EC 研究連携コンソーシアム REACTION! Project の活動推進 (概念図)

