

令和4年3月18日
 医薬・生活衛生局

モルヌピラビル（ラゲブリオカプセル 200mg）の安全性について

1 主な経緯

令和3年12月3日	MSD 株式会社から承認申請
令和3年12月24日	薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品第二部会で審議
令和3年12月24日	特例承認
令和4年6月	特例承認に伴う資料提出の猶予期間の満了（資料提出期限）

※米国では2021年12月23日に緊急使用許可。英国では2021年11月4日に条件付き承認。欧州では2021年11月19日に緊急使用を勧告。

2 基本的な情報

販売名	ラゲブリオカプセル 200mg
一般名	モルヌピラビル
製造販売業者	MSD 株式会社
効能又は効果	SARS-CoV-2 による感染症
効能又は効果に関連する注意	臨床試験における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する等、本剤の投与が必要と考えられる患者に投与すること。また、本剤の投与対象については最新のガイドラインも参考にすること。 重症度の高いSARS-CoV-2による感染症患者に対する有効性は確立していない。
用法及び用量	通常、18歳以上の患者には、モルヌピラビルとして1回800mgを1日2回、5日間経口投与する。
用法及び用量に関連する注意	SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与を開始すること。臨床試験において、症状発現から6日目以降に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。

3 「承認時」における主な安全性確保の施策

(1) 承認条件（主なものを要約）

- ・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- ・ 投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請すること。
- ・ 特例承認に基づく資料提出の猶予期間は、承認取得から起算して6カ月とする。

(2) 医薬品リスク管理計画 (RMP)

○ 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	該当なし
重要な潜在的リスク	骨髄抑制 催奇形性
重要な不足情報	該当なし

○ 医薬品安全性監視計画 (追加の医薬品安全性監視活動)

- ・ 市販直後調査
- ・ 特定使用成績調査

○ リスク最小化計画 (追加のリスク最小化活動)

- ・ 市販直後調査による情報提供
- ・ 投与に際しての患者への説明と理解の実施 (同意説明文書、患者ハンドブック)
- ・ 医療従事者向け資材 (ラゲブリオ®カプセル 200mg「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性」への投与に関するお願い) の作成と提供

【別添資料】

別添 1 審議結果報告書

別添 2 添付文書 (第 1 版)

別添 3 医薬品リスク管理計画書

- ラゲブリオ®カプセル 200mg「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性」への投与に関するお願い
- ラゲブリオ®カプセル 200mg による治療に係る同意説明文書
- ラゲブリオ®カプセル 200mg による治療を受ける患者さん・そのご家族の方へ

審議結果報告書

令和 3 年 12 月 24 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ラゲブリオカプセル200mg
[一 般 名] モルヌピラビル
[申 請 者 名] MSD株式会社
[申請年月日] 令和 3 年12月 3 日

[審 議 結 果]

本品目は、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による感染症が世界的に流行している昨今の状況において、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。）第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認に該当することが見込まれるとして、承認申請があったものである。

本品目については、令和 3 年 12 月 24 日に開催された医薬品第二部会において、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定による特例承認の可否について審議された。その結果、下記の承認条件が付されることを前提として、承認して差し支えないものとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請すること。
3. 医薬品医療機器等法施行規則第 41 条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して 6 ヶ月とする。また、提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、医薬品医療機器等法第 74 条の 2 第 3 項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

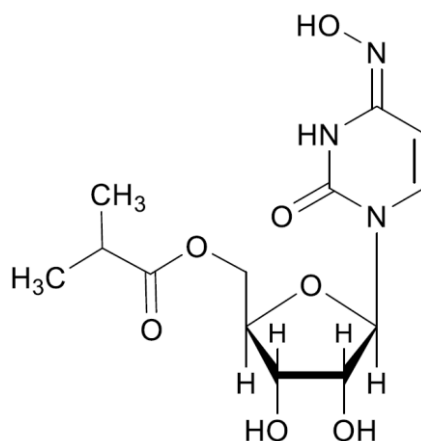
特例承認に係る報告書

令和3年12月20日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目

- [販売名] ラゲブリオカプセル 200 mg
[一般名] モルヌピラビル
[申請者] MSD 株式会社
[申請年月日] 令和3年12月3日
[剤形・含量] 1カプセル中にモルヌピラビル 200 mg を含有するカプセル剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{13}H_{19}N_3O_7$

分子量： 329.31

化学名：

(日本名) 2-メチルプロパン酸{(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(4*Z*)-4-(ヒドロキシイミノ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2*H*)-イル]オキソラン-2-イル}メチル

(英名) {(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-Dihydroxy-5-[(4*Z*)-4-(hydroxyimino)-2-oxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl]oxolan-2-yl}methyl 2-methylpropanoate

[特記事項] 本品目は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項に基づく第14条第1項の承認に該当する品目として取り扱われた [医薬品審査管理課長通知 (令和3年12月2日付け薬生薬審発1202第5号)]。

「新型コロナウイルス感染症に対する医薬品等の承認審査上の取扱いについて (その2)」 (令和3年6月17日付け薬生薬審0617第9号、薬生機審発0617第1号) に基づく優先審査

[審査担当部] 新薬審査第四部

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料	3
3. 提出された資料のまとめ	16

[略語等一覧]

別記のとおり。

II. 提出された資料の概略

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

新型コロナウイルス感染症は SARS-CoV-2 による感染症であり、主な症状として、発熱、咳、咳以外の急性呼吸器症状及び重篤な肺炎が報告されている¹⁾。本邦においては、2020年1月15日に SARS-CoV-2 に感染した1例目の患者が確認され、2020年2月1日、新型コロナウイルス感染症²⁾ が感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症法）に基づく指定感染症³⁾ 及び検疫法に基づく検疫感染症⁴⁾ に指定された。2021年12月6日現在、本邦における感染者（PCR 陽性）は1,727,942例、入院治療等を要する者は1,137例（うち、重症者は29例）、退院又は療養解除となった者は1,708,711例、死亡は18,364例と報告されている⁵⁾。

モルヌピラビル(以下、「本薬」)は、米国の非営利団体である Drug Innovation Ventures at Emory University (DRIVE), LLC により創製され、Ridgeback Biotherapeutics LP 及び Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc により開発された。本薬は、生体内で加水分解され *N*-ヒドロキシシチジン (NHC) となり、細胞内でリン酸化され *N*-ヒドロキシシチジン 5'-三リン酸 (NHC-TP) となる。NHC-TP が SARS-CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RdRp) の基質となり、ウイルス複製過程で新たに合成されるウイルスゲノムの変異割合を増加させ、ウイルス複製を阻害する。

今般、申請者は、英国において Conditional Marketing Authorization が得られていること、米国 FDA において Emergency Use Authorization が申請され Advisory Committee において許可勧告されていること及び国際共同第 II/III 相試験 (MK-4482-002 試験) の速報値等に基づき、本品目は医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項に基づく第 14 条第 1 項の承認に該当するとして、特例承認に係る承認申請を行った。本申請に際して、米国 FDA に対する Emergency Use Authorization に係る申請時提出資料、治験薬概要書、海外第 II a 相試験 (MK-4482-006 試験) 成績及び国際共同第 II/III 相試験 (MK-4482-002 試験) 速報値が提出された。なお、本報告書は「特例承認を求める申請が検討されている医薬品の取扱いについて (依頼)」(令和 3 年 12 月 2 日付け薬生薬審発 1202 第 5 号) に基づき審査を行ったものである。

2. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料

有効性及び安全性に関する主な資料として、SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした海外第 II a 相試験 (MK-4482-006 試験) 成績及び国際共同第 II/III 相試験 (MK-4482-002 試験) の速報値が提出された。

¹⁾ 2020年2月1日～8月5日に感染症発生動向調査へ届け出られた29,601例の届出時の症状 [感染症週報 2020年通巻第22巻31・32合併号: <https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/idwr/IDWR2020/idwr2020-31-32.pdf> (最終確認日: 2021年12月6日)]

²⁾ 病原体がベータコロナウイルス属のコロナウイルス (令和 2 年 1 月に、中華人民共和国から世界保健機関に対して、人に伝染する能力を有することが新たに報告されたものに限る。) であるものに限る。

³⁾ 既に知られている感染性の疾病 (一類感染症、二類感染症、三類感染症及び新型インフルエンザ等感染症を除く。) であって、感染症法上の規定の全部又は一部を準用しなければ、当該疾病のまん延により国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがあるものとして政令で定めるもの (感染症法第 6 条)

⁴⁾ 国内に常在しない感染症のうちその病原体が国内に侵入することを防止するためその病原体の有無に関する検査が必要なものとして政令で定めるもの (検疫法第 2 条第 3 号)

⁵⁾ 厚生労働省: <https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html> (最終確認日: 2021年12月6日)

2.1 海外第Ⅱa 相試験 (MK-4482-006 試験<2020年6月~2021年2月>)

18歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者 (目標例数 172 例⁶⁾) を対象に、本薬の抗ウイルス活性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験⁷⁾ が、米国の 11 施設で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 1 のとおりであった。

表 1 主な選択・除外基準

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. SARS-CoV-2 陽性 (無作為化前 96 時間以内に採取された検体を用いた PCR 検査等により確認) 2. 症状発現から治験薬投与開始まで 168 時間以内^{a)} と見込まれる 3. 無作為化時点において SARS-CoV-2 による感染症の症状 (発熱又は呼吸器症状)^{b)} が認められる 4. 治験薬投与開始から治験薬投与終了後 100 日間の避妊が可能な男性又は妊娠しておらず治験薬投与開始から治験薬投与終了後 50 日間の避妊が可能な女性
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 入院や早急な治療を要する 2. ヘモグロビン値が男性の場合 10 g/dL 未満、女性の場合 9 g/dL 未満 3. 血小板数 100,000/μL 未満^{c)} 又は無作為化前 5 日以内に血小板輸血を受けた患者 4. 透析中又は eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満^{d)} 5. AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超 6. SARS-CoV-2 による感染症のために入院中又は入院歴を有する 7. 腎疾患の既往歴 (クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満^{e)}) を有する 8. 肝疾患の既往歴又は活動性の HBV 又は HCV の現病を有する 9. CD4 が 200/mm³ 未満又はヌクレオシドアナログで治療中の HIV 患者 10. SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチンの接種歴を有する

a) プロトコル第 2 版 (2020 年 7 月 22 日) で 120 時間以内から 168 時間以内に変更された。

b) 発熱: 熱っぽさ又は悪寒の訴えを含む。呼吸器症状: 嗅覚消失、味覚消失、喉の痛み、咳又は息切れ等が含まれる。

c) プロトコル第 5 版 (2020 年 11 月 15 日) で 125,000/ μ L 未満から 100,000/ μ L 未満に変更された。

d) プロトコル第 5 版 (2020 年 11 月 15 日) で eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満から 30 mL/min/1.73 m² 未満に変更された。

e) プロトコル第 5 版 (2020 年 11 月 15 日) でクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満から 30 mL/min 未満に変更された。

用法・用量は、本薬 200 mg、400 mg、800 mg 又はプラセボを 1 日 2 回、5 日間経口投与することとされた。

無作為化された 204 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 202 例 (本薬 200 mg 群 23 例、本薬 400 mg 群 62 例、本薬 800 mg 群 55 例、プラセボ群 62 例) が安全性解析対象集団であった。無作為化された 204 例のうち、治験薬が 1 回以上投与され、かつ、治験薬投与開始後の RT-PCR 検査結果 (鼻咽頭ぬぐい検体) が少なくとも 1 時点で得られた 198 例 (本薬 200 mg 群 23 例、本薬 400 mg 群 61 例、本薬 800 mg 群 53 例、プラセボ群 61 例) が MITT 集団とされ、抗ウイルス活性の解析対象集団であった。

試験中止例は 7 例 (本薬 400 mg 群 3 例、本薬 800 mg 群 3 例、プラセボ群 1 例) であり、中止理由の内訳は、有害事象 3 例 (本薬 400 mg 群 1 例、本薬 800 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例)、追跡不能 1 例 (本薬 400 mg 群)、治験責任医師等の判断⁸⁾ 1 例 (本薬 800 mg 群)、被験者の申し出 2 例 (本薬 400 mg 群 1 例、本薬 800 mg 群 1 例) であった。

抗ウイルス活性について、主要評価項目である治験薬投与開始時点から RT-PCR 検査結果が陰性となった検体採取日までの時間⁹⁾ は表 2 及び図 1 のとおりであった。

⁶⁾ プロトコル第 1 版 (2020 年 5 月 29 日) において、本薬 200 mg 又はプラセボを投与する計画 [目標例数 44 例 (各群 22 例)] として試験が開始された。その後、プロトコル第 3 版 (2020 年 8 月 27 日) において、本薬 800 mg を超えない範囲で本薬の高用量又はプラセボを投与する 4 パート (パート 2~5) が追加され、目標例数が 108 例 [うち、パート 2~5: 各 16 例 (本薬群 12 例、プラセボ群 4 例)] に変更された。さらに、プロトコル第 5 版 (2020 年 11 月 15 日) において、4 パート (パート 6~9) が追加され、目標例数が 172 例 [うち、パート 6~9: 各 16 例 (本薬群 12 例、プラセボ群 4 例)] に変更され、被験者が治験を中止したことにより抗ウイルス活性のデータが得られない場合等は新たな被験者が組み入れられるが全体の被験者数が 204 例を超えないこととされた。

⁷⁾ 本試験に直接的に関与していないスポンサー内のメンバーは、用量追加等の判断を目的として非盲検下において抗ウイルス活性に関する情報を評価可能であった。

⁸⁾ 服薬コンプライアンスに関する懸念が理由とされた。

⁹⁾ 鼻咽頭ぬぐい検体を用いた RT-PCR 検査において、SARS-CoV-2 の RNA 量が定量下限 (1,018 copies/mL) 未満の場合に陰性とされた。また、RT-PCR 検査に用いる鼻咽頭ぬぐい検体は、治験薬投与開始前、無作為化 2、3、4、5、7、10、14、28 日目及び治験中止時に採取することとされた。なお、プロトコル第 4 版 (2020 年 9 月 10 日) において、無作為化 2、4 及び 10 日目の検体採取が削除された。

表 2 治験薬投与開始時点から RT-PCR 結果が陰性となった検体採取日までの時間（鼻咽頭ぬぐい検体）（MITT 集団）

	本薬 200 mg 群 (23 例)	本薬 400 mg 群 (61 例)	本薬 800 mg 群 (53 例)	プラセボ群 (61 例)
イベント数 ^{a)}	21	48	49	49
中央値 [95%信頼区間] (日)	22.0 [15.0, 28.0]	27.0 [15.0, 28.0]	14.0 [13.0, 14.0]	15.0 [15.0, 27.0]

a) 2 回連続で RT-PCR 検査結果が陰性の場合にイベント発現とされ、イベント発現日は 1 回目に RT-PCR 検査結果が陰性となった検体の採取日とされた。なお、最後に採取された検体においてのみ RT-PCR 検査結果が陰性であった場合には、最後の採取時点がイベント発現日とされた。

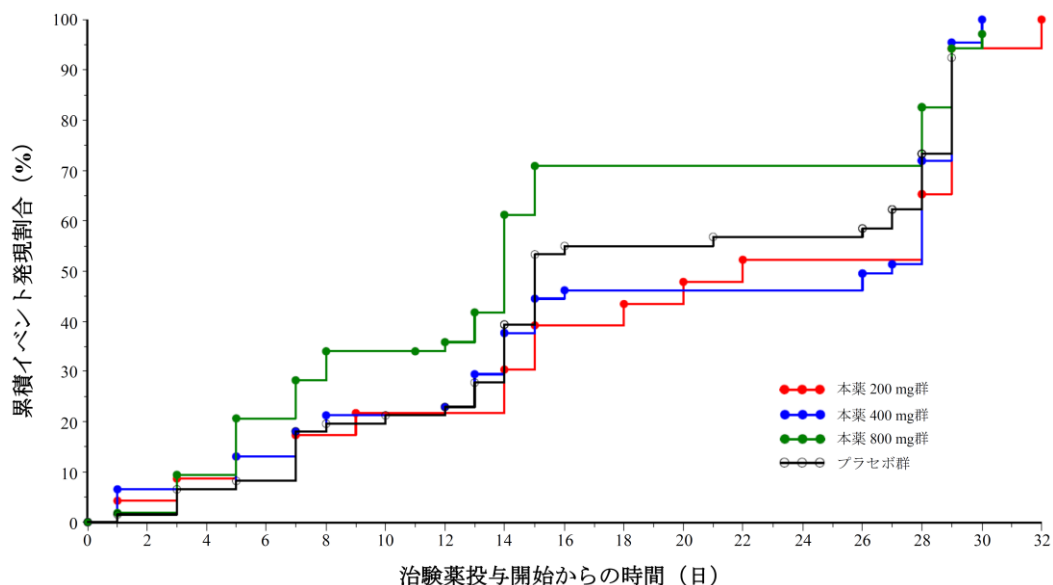


図 1 RT-PCR 検査結果が陰性となった検体採取日までの時間の Kaplan-Meier 曲線（鼻咽頭ぬぐい検体）（MITT 集団）

安全性¹⁰⁾ について、有害事象及び副作用¹¹⁾ は、本薬 200 mg 群で 47.8% (11/23 例) 及び 17.4% (4/23 例)、本薬 400 mg 群で 32.3% (20/62 例) 及び 21.0% (13/62 例)、本薬 800 mg 群で 20.0% (11/55 例) 及び 1.8% (1/55 例)、プラセボ群で 29.0% (18/62 例) 及び 12.9% (8/62 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況は表 3 のとおりであった。

表 3 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象				副作用			
	本薬 200 mg 群 (23 例)	本薬 400 mg 群 (62 例)	本薬 800 mg 群 (55 例)	プラセボ群 (62 例)	本薬 200 mg 群 (23 例)	本薬 400 mg 群 (62 例)	本薬 800 mg 群 (55 例)	プラセボ群 (62 例)
全体	11 (47.8)	20 (32.3)	11 (20.0)	18 (29.0)	4 (17.4)	13 (21.0)	1 (1.8)	8 (12.9)
頭痛	1 (4.3)	3 (4.8)	2 (3.6)	3 (4.8)	0	2 (3.2)	0	0
浮動性めまい	2 (8.7)	1 (1.6)	0	0	1 (4.3)	0	0	0
錯感覚	0	2 (3.2)	0	0	0	0	0	0
ALT 増加	0	2 (3.2)	2 (3.6)	2 (3.2)	0	2 (3.2)	1 (1.8)	2 (3.2)
AST 増加	0	1 (1.6)	2 (3.6)	1 (1.6)	0	1 (1.6)	1 (1.8)	1 (1.6)
血中クレアチニン増加	0	3 (4.8)	0	0	0	3 (4.8)	0	0
悪心	1 (4.3)	2 (3.2)	0	1 (1.6)	1 (4.3)	2 (3.2)	0	1 (1.6)
腹痛	0	1 (1.6)	0	2 (3.2)	0	0	0	1 (1.6)
咳嗽	0	2 (3.2)	1 (1.8)	0	0	0	0	0
不眠症	2 (8.7)	1 (1.6)	1 (1.8)	4 (6.5)	2 (8.7)	1 (1.6)	0	3 (4.8)

例数 (%)、MedDRA ver.23.0

¹⁰⁾ 治験薬投与終了 14 日後までに認められた有害事象及び副作用

¹¹⁾ 治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと評価された有害事象

死亡に至った有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本薬 400 mg 群 2 例（酸素飽和度低下及び脳血管発作各 1 例）、本薬 800 mg 群 1 例（急性呼吸不全）、プラセボ群 1 例（低酸素症）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本薬 400 mg 群 1 例（酸素飽和度低下）、本薬 800 mg 群 1 例（急性呼吸不全）、プラセボ群 1 例（低酸素症）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

2.2 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験<2020 年 10 月～継続中>）

2.2.1 第Ⅱ相パート（2021 年 3 月データカットオフ）

18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者 [目標例数 300 例（各群 75 例）¹²⁾] を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、ロシア、コロンビア等の 12 カ国 82 施設で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 4 のとおりであった。

¹²⁾ 各群の被験者数が 60 例のとき、ウイルス量のベースラインからの変化量 (\log_{10} copies/mL) について、各本薬群とプラセボ群の群間の差を $-0.75 \sim -1.25$ 、各投与群の標準偏差を $1.25 \sim 1.75$ と設定した場合、有意水準片側 2.5% の下、検出力は 64%～99% 超となる。

表 4 主な選択・除外基準

<p>選択基準</p>	<p>1. SARS-CoV-2 陽性（無作為化前 7 日以内に採取された検体を用いた PCR 検査等により確認） 2. SARS-CoV-2 による感染症の症状^{a)} 発現が無作為化前 7 日以内であり、かつ無作為化時点において SARS-CoV-2 による感染症に関連する症状^{b)} が 1 つ以上認められる 3. 以下の定義における、中等症患者又は SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を 1 つ以上有する軽症患者 <u>SARS-CoV-2 による感染症の重症度の判断に用いられた定義は以下のとおり。</u> 【軽症】 ①及び②を満たす ①次のすべてが認められる 呼吸数が 20 回/分未満、心拍数が 90 回/分未満、SpO₂ が 93% 超^{c)} ②次のいずれも認められない 安静時又は労作時の息切れ、呼吸不全^{d)}、ショック状態^{e)}、多臓器機能不全^{f)} 【中等症】 ①～③をすべて満たす ①次のうち、1 つ以上が認められる 労作時の息切れ、呼吸数が 20 回/分以上 30 回/分未満、心拍数が 90 回/分以上 125 回/分未満 ②次のうち、いずれかが認められる ・ SpO₂ が 93% 超^{c)} ・ SpO₂ 値に関わらず、SARS-CoV-2 による感染症のために 2 L/min 以下の酸素投与を要する ③次のいずれも認められない 安静時の息切れ、呼吸不全^{d)}、ショック状態^{e)}、多臓器機能不全^{f)} <u>SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子は以下のとおり。</u> ・ 60 歳超 ・ 活動性のがん [免疫抑制や高い死亡率を伴わないがん（例：基底細胞がん）は除く] ・ 慢性腎臓病 ・ 慢性閉塞性肺疾患 ・ 固形臓器移植による免疫抑制状態 ・ 肥満（BMI 30 kg/m² 以上） ・ 重篤な心疾患（心不全、冠動脈疾患、心筋症等） ・ 鎌状赤血球症 ・ 糖尿病 4. 治験薬投与終了後少なくとも 90 日間避妊が可能な男性又は妊娠しておらず治験薬投与開始から 28 日間避妊が可能な女性^{g)}</p>
<p>除外基準</p>	<p>1. 入院中又は無作為化後 48 時間以内に SARS-CoV-2 による感染症のために入院が必要となることが想定される患者 2. 透析中又は eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満 3. 直近の HIV RNA 量が 50 copies/mL 超又は CD4 が 200 cell/mm³ 未満の HIV 感染者 4. 無作為化前 6 週以内に化学療法が必要であった患者 5. 好中球数が 500/mm³ 未満の患者 6. 自家又は同種造血幹細胞移植を受けた患者 7. HBV 又は HCV の既往を有し、肝硬変、末期肝疾患、肝細胞がん、又はスクリーニング時の AST 若しくは ALT が基準値上限の 3 倍超の患者 8. 血小板数が 100,000/μL 未満又は無作為化前 5 日以内に血小板輸血を受けた患者 9. 慢性膵炎の既往歴を有する又は無作為化前 3 カ月以内に急性膵炎であった 10. ベースライン時の心拍数 50 回/分未満（安静時） 11. SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチンの接種歴を有する患者</p>

a) 具体的な症状の規定なし。

b) 咳、咽頭痛、鼻閉、鼻水、労作時の息切れ又は呼吸困難、筋肉又は体の痛み、疲労、発熱（38.0℃超）、悪寒、頭痛、悪心、嘔吐、下痢、嗅覚消失、味覚消失

c) 室内気又は SARS-CoV-2 による感染症以外の理由で酸素投与されており SARS-CoV-2 による感染症の症状発現以降に酸素量が増量されていない状態における数値。

d) <呼吸不全> 次の①～④を 1 つ以上要する場合：①気管内挿管及び人工呼吸器、②鼻カニューレを用いた高流量酸素療法（流量 20 L/min 超、酸素割合 0.5 以上）、③非侵襲的陽圧換気、④ECMO

e) <ショック状態> 収縮期血圧 90 mmHg 未満、拡張期血圧 60 mmHg 未満又は昇圧剤を要する場合

f) <多臓器不全> 呼吸器、循環器、腎臓、血液、肝臓又は中枢神経系の 1 つ以上に不全又は障害が認められる急性期の患者と治験担当医師が判断した場合

g) プロトコル改訂第 1 版（2020 年 12 月 17 日）で女性の避妊期間が、治験薬投与終了後 7 カ月間から治験薬投与開始から 28 日間に変更された。

用法・用量は、本薬 200 mg、400 mg、800 mg 又はプラセボを 1 日 2 回¹³⁾、5 日間経口投与することとされた。

¹³⁾ 12 時間（±2 時間）間隔で投与することとされた。

本試験の第Ⅱ相パートでは2回の中間解析が計画され¹⁴⁾、1回目は用量の検討等を目的に本試験（第Ⅱ相パート）及び国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-001 試験、第Ⅱ相パート）¹⁵⁾ 合わせて300例の被験者が治験薬投与を完了した時点、2回目は第Ⅲ相パートの用量の決定等を目的に本試験（第Ⅱ相パート）300例の被験者の無作為化29日目までのフォローアップを完了した時点で実施される計画とされた。本項においては2回目の中間解析の結果（第Ⅱ相パートの最終解析結果）を示す。

無作為化された302例（本薬200mg群75例、本薬400mg群77例、本薬800mg群76例、プラセボ群74例）のうち、治験薬が1回以上投与された299例（本薬200mg群74例、本薬400mg群77例、本薬800mg群74例、プラセボ群74例）が安全性解析対象及びMITT集団とされ、MITT集団が有効性解析対象集団とされた。

試験中止例は16例（本薬200mg群5例、本薬400mg群4例、本薬800mg群4例、プラセボ群3例）であり、その内訳は、有害事象4例（本薬800mg群3例、プラセボ群1例）、服薬コンプライアンス不良4例（本薬200mg群2例、本薬400mg群1例、プラセボ群1例）、治験責任医師等の判断2例（本薬400mg群）、被験者の申し出4例（本薬200mg群1例、本薬400mg群1例、本薬800mg群1例、プラセボ群1例）、その他2例（本薬200mg群2例）であった。

有効性について、主要評価項目であるMITT集団における無作為化29日目までの理由を問わない入院¹⁶⁾又は死亡（以下、「イベント」）が認められた被験者の割合は表5のとおりであった。

表5 無作為化29日目までに理由を問わない入院又は死亡した被験者の割合^{a)}（MITT集団）

		本薬200mg群	本薬400mg群	本薬800mg群	プラセボ群
全体	イベント発現割合	1.4% (1/74例)	3.9% (3/77例)	4.1% (3/74例)	5.4% (4/74例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	-4.1 [-12.2, 2.5]	-1.5 [-9.9, 6.2]	-1.3 [-9.6, 6.4]	-
60歳超	イベント発現割合	0% (0/18例)	5.9% (1/17例)	5.0% (1/20例)	21.4% (3/14例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	-21.4 [-48.0, -1.2]	-15.5 [-43.5, 10.1]	-16.4 [-44.0, 6.8]	-
SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する	イベント発現割合	1.8% (1/56例)	5.0% (3/60例)	5.6% (3/54例)	7.4% (4/54例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	-5.6 [-16.1, 3.0]	-2.4 [-13.3, 7.5]	-1.9 [-12.9, 8.8]	-
SARS-CoV-2による感染症の症状の発現から5日以内	イベント発現割合	2.0% (1/51例)	3.8% (2/52例)	2.1% (1/48例)	8.0% (4/50例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	-6.0 [-17.2, 3.3]	-4.2 [-15.6, 6.2]	-5.9 [-17.1, 3.9]	-
SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有し、症状の発現から5日以内	イベント発現割合	2.6% (1/38例)	5.3% (2/38例)	3.2% (1/31例)	11.8% (4/34例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	-9.1 [-24.5, 3.5]	-6.5 [-22.3, 7.5]	-8.5 [-24.1, 6.1]	-

—：該当なし

- a) 無作為化29日目までの死亡は認められず、イベント発現例はすべて入院であった。無作為化29日目の生存状況が不明な場合はイベントとし、本試験を早期中止し無作為化29日目の生存状況が生存と判明しているが、入院状況が不明である場合は非イベントとされた。
- b) SARS-CoV-2による感染症の発症からの時間（5日以下又は5日超）及びSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子の有無を層別因子とした層別Miettinen and Nurminen法により算出
- c) Miettinen and Nurminen法により算出

ベースラインのウイルスゲノムの塩基配列の情報が得られた被験者（155例）において認められたSARS-CoV-2の株¹⁷⁾は、主に20A（23.9%）、20B（38.1%）、20C（12.9%）、20E（5.2%）及び20G（15.5%）であり、20Dは0.6%、20I（Alpha株）は0.6%、20H（Beta株）は3.2%であった。

¹⁴⁾ 中間解析は外部データモニタリング委員会（eDMC）及び本試験に直接的に関連していないスポンサー内のメンバーにより構成されたデータモニタリング委員会（siDMC）により実施された。

¹⁵⁾ 18歳以上のSARS-CoV-2による感染症の入院患者を対象として実施され、本薬200mg、400mg、800mg又はプラセボを1日2回、5日間経口投与することとされた。

¹⁶⁾ 入院は、病院又は同様の急性期治療施設において24時間以上の急性期治療を行った場合と定義された。

¹⁷⁾ Nextstrain Clade (<https://nextstrain.org/>)

安全性¹⁸⁾ について、有害事象及び副作用¹⁹⁾ は、本薬 200 mg 群で 33.8% (25/74 例) 及び 5.4% (4/74 例)、本薬 400 mg 群で 24.7% (19/77 例) 及び 7.8% (6/77 例)、本薬 800 mg 群で 39.2% (29/74 例) 及び 5.4% (4/74 例)、プラセボ群で 37.8% (28/74 例) 及び 6.8% (5/74 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況は表 6 のとおりであった。

表 6 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象				副作用			
	本薬 200 mg 群 (74 例)	本薬 400 mg 群 (77 例)	本薬 800 mg 群 (74 例)	プラセボ群 (74 例)	本薬 200 mg 群 (74 例)	本薬 400 mg 群 (77 例)	本薬 800 mg 群 (74 例)	プラセボ群 (74 例)
全体	25 (33.8)	19 (24.7)	29 (39.2)	28 (37.8)	4 (5.4)	6 (7.8)	4 (5.4)	5 (6.8)
好中球増加症	0	2 (2.6)	0	0	0	1 (1.3)	0	0
動悸	0	2 (2.6)	0	1 (1.4)	0	0	0	0
腹痛	1 (1.4)	2 (2.6)	0	0	1 (1.4)	0	0	0
上腹部痛	0	1 (1.3)	2 (2.7)	1 (1.4)	0	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.4)
便秘	0	1 (1.3)	0	2 (2.7)	0	0	0	0
下痢	3 (4.1)	2 (2.6)	2 (2.7)	4 (5.4)	2 (2.7)	2 (2.6)	1 (1.4)	2 (2.7)
口蓋垂炎	0	0	0	2 (2.7)	0	0	0	0
COVID-19	3 (4.1)	2 (2.6)	2 (2.7)	5 (6.8)	0	0	0	0
COVID-19 肺炎	1 (1.4)	3 (3.9)	4 (5.4)	3 (4.1)	0	0	0	0
肺炎	1 (1.4)	0	3 (4.1)	0	0	0	0	0
体温上昇	2 (2.7)	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0
C-反応性蛋白増加	1 (1.4)	0	1 (1.4)	2 (2.7)	0	0	0	0
背部痛	2 (2.7)	1 (1.3)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
浮動性めまい	2 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0

例数 (%)、MedDRA ver 23.1

死亡に至った有害事象は、プラセボ群 1 例 (COVID-19 肺炎) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本薬 200 mg 群 1 例 (COVID-19 肺炎)、本薬 400 mg 群 3 例 (COVID-19 肺炎 2 例、肺塞栓症 1 例)、本薬 800 mg 群 4 例 (COVID-19 肺炎 3 例、肺炎 1 例)、プラセボ群 4 例 (COVID-19 1 例、COVID-19 肺炎 2 例、糖尿病性代謝代償不全 1 例、末梢血管障害 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本薬 800 mg 群 3 例 [COVID-19 肺炎 2 例、感覚鈍麻 1 例、不眠症 1 例 (重複あり)]、プラセボ群 1 例 (下痢) に認められ、プラセボ群 1 例 (下痢) は治験薬との因果関係は否定されず、転帰は回復であった。

2.2.2 第Ⅲ相パート (2021 年 9 月データカットオフ、速報値)

18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者 [目標例数 1,550 例 (各群 775 例)] を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、コロンビア、ロシア、南アフリカ、米国、日本等の 21 の国又は地域 146 施設で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 7 のとおりであった。

¹⁸⁾ 治験薬投与終了 14 日後までに認められた有害事象及び副作用

¹⁹⁾ 治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと評価された有害事象

表7 主な選択・除外基準

<p>選択基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. SARS-CoV-2 陽性（無作為化前5日以内に採取された検体を用いたPCR検査等により確認） 2. SARS-CoV-2による感染症の症状^{a)}発現が無作為化前5日以内であり、かつ無作為化時点においてSARS-CoV-2による感染症に関連する症状^{b)}が1つ以上認められる 3. 以下の定義における、軽症患者又は中等症患者 <u>SARS-CoV-2による感染症の重症度の判断に用いられた定義は以下のとおり。</u> 【軽症】①及び②を満たす ①次のすべてが認められる 呼吸数が20回/分未満、心拍数が90回/分未満、SpO₂が93%超^{c)} ②次のいずれも認められない 安静時又は労作時の息切れ、呼吸不全^{d)}、ショック状態^{e)}、多臓器機能不全^{f)} 【中等症】①～③をすべて満たす ①次のうち、1つ以上が認められる 労作時の息切れ、呼吸数が20回/分以上30回/分未満、心拍数が90回/分以上125回/分未満 ②次のうち、いずれかが認められる ・SpO₂が93%超^{c)} ・SpO₂値に関わらず、SARS-CoV-2による感染症のために4L/min以下の酸素投与を要する ③次のいずれも認められない 安静時の息切れ、呼吸不全^{d)}、ショック状態^{e)}、多臓器機能不全^{f)} 4. 次のSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を少なくとも一つ有する <ul style="list-style-type: none"> ・60歳超 ・活動性のがん〔免疫抑制や高い死亡率を伴わないがん（例：基底細胞がん）は除く〕 ・慢性腎臓病 ・慢性閉塞性肺疾患 ・肥満（BMI 30 kg/m²以上） ・重篤な心疾患（心不全、冠動脈疾患又は心筋症） ・糖尿病 5. 治験薬投与終了後少なくとも4日間避妊が可能な男性又は妊娠しておらず治験薬投与終了後少なくとも4日間避妊が可能な女性
<p>除外基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 入院中又は無作為化後48時間以内にSARS-CoV-2による感染症のために入院が必要となることが想定される患者 2. 透析中又はeGFRが30 mL/min/1.73 m²未満 3. 直近のHIV RNA量が50 copies/mL超又は過去6カ月においてHIVの指標疾患が認められた患者 4. 好中球数500/mm³未満の患者 5. HBV又はHCVの既往を有し、肝硬変、末期肝疾患、肝細胞がん又はスクリーニング時のAST若しくはALTが基準値上限の3倍超の患者 6. 血小板数が100,000/μL未満又は無作為化前5日以内に血小板輸血を受けた患者 7. SARS-CoV-2による感染症に対するワクチンの接種歴を有する患者 8. 本試験への組入れ理由となった今回のSARS-CoV-2感染に対するモノクローナル抗体による治療歴を有する患者

a) 具体的な症状の規定なし。

b) 咳、咽頭痛、鼻閉、鼻水、労作時の息切れ又は呼吸困難、筋肉又は体の痛み、疲労、発熱（38.0℃超）、悪寒、頭痛、悪心、嘔吐、下痢、嗅覚消失、味覚消失

c) 室内気又はSARS-CoV-2による感染症以外の理由で酸素投与されておりSARS-CoV-2による感染症の症状発現以降に酸素量が増量されていない状態における数値

d) <呼吸不全>次の①～④を1つ以上要する場合：①気管内挿管及び人工呼吸器、②鼻カニューレを用いた高流量酸素療法（流量20 L/min超、酸素割合0.5以上）、③非侵襲的陽圧換気、④ECMO

e) <ショック状態>昇圧剤を要する場合と定義

f) <多臓器不全>呼吸器、循環器、腎臓、血液、肝臓又は中枢神経系の1つ以上に不全又は障害が認められる急性期の患者と治験担当医師が判断した場合と定義

用法・用量は、本薬800 mg又はプラセボを1日2回²⁰⁾、5日間経口投与することとされた。

第Ⅲ相パートは、第Ⅱ相パート（2.2.1参照）が完了し、データ解析が実施され、第Ⅲ相パートの用量が決定された後に開始された。本試験の第Ⅲ相パートでは2回の間解解析が計画され²¹⁾、1回目は症例数の再設定を目的に目標例数（両群の合計）の30%以上の被験者の組入れが完了した時点、2回目は有効性の早期無効又は有効中止を目的に目標例数（両群の合計）の50%の被験者が無作為化29日目までのフォローアップを完了した時点で実施する計画とされた。1回目及び2回目の中間解解析（以下、「中間解解析」）は同時に実施され、当該中間解解析において早期の有効性の基準を満たしたことから、外部デ

²⁰⁾ 12時間（±2時間）間隔で投与することとされた。

²¹⁾ 中間解解析結果は外部データモニタリング委員会（eDMC）により評価された。

ータモニタリング委員会により本薬の有効性が示されたとの勧告がなされ、2021年10月2日以降の新規組入れは中止された。本項においては当該中間解析の結果を示す。

目標被験者数について、本試験開始時は主要評価項目である無作為化 29 日目までに理由を問わない入院又は死亡が認められた被験者の割合について、本薬群とプラセボ群の期待群間差を 6%として、有意水準片側 2.5%の下、検出力を 92%確保するために必要な例数として、1,150 例（各群 575 例）と設定された。第Ⅱ相パートの結果が得られた後、プロトコル改訂第 2 版（2021 年 4 月 14 日）において、主要評価項目の期待発現割合について、本薬群 6%及びプラセボ群 12%、期待群間差を 6%として、有意水準片側 2.5%の下、検出力を 97%確保するために必要な例数として、1,550 例（各群 775 例）と再設定された。

無作為化された 775 例（本薬群 387 例、プラセボ群 388 例）のうち、治験薬が 1 回以上投与された 765 例（本薬群 386 例、プラセボ群 379 例）が安全性解析対象とされた。安全性解析対象集団のうち、治験薬投与開始前に入院した 13 例を除く 762 例（本薬群 385 例、プラセボ群 377 例）が MITT 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。なお、中間解析に日本人は含まれていない。

無作為化 29 日目までの試験中止例²²⁾は 38 例（本薬群 17 例、プラセボ群 21 例）であり、その内訳は、死亡 8 例（プラセボ群 8 例）、追跡不能 8 例（本薬群 5 例、プラセボ群 3 例）、被験者の申し出 21 例（本薬群 12 例、プラセボ群 9 例）、その他 1 例（プラセボ群 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である MITT 集団における無作為化 29 日目までに理由を問わない入院²³⁾又は死亡（以下、「イベント」）が認められた被験者の割合は表 8 のとおりであり、本薬群とプラセボ群との比較において統計的に有意な差が認められた。また、主要評価項目のイベント発現までの累積発現割合の推移についての Kaplan-Meier 曲線は図 2 のとおりであった。なお、イベント発現例のうち、理由を問わない入院は本薬群 28 例及びプラセボ群 52 例、理由を問わない死亡は本薬群 0 例及びプラセボ群 8 例、不明は本薬群 0 例及びプラセボ群 1 例であった（入院後に死亡した被験者は重複してカウント）²⁴⁾。

表 8 無作為化 29 日目までに理由を問わない入院又は死亡が認められた被験者の割合 (MITT 集団)

	本薬群	プラセボ群
イベント発現割合	7.3% (28/385 例)	14.1% (53/377 例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	-6.8 [-11.3, -2.4]	
片側 p 値 ^{a) b)}	0.0012	

無作為化 29 日目の生存状況が不明な場合はイベントとし、本試験を早期中止し無作為化 29 日目の生存状況が生存と判明しているが、入院状況が不明である場合は非イベントとされた。

a) 症状発現から無作為割付け日までの期間（3 日間以下、3 日間超）を層別因子とした層別 Miettinen and Nurminen 法 (Stat. Med. 1985; 4: 213-26)

b) 有意水準片側 0.0092、試験全体の有意水準は片側 2.5%とされ、中間解析による仮説検定の多重性の調整方法として Gamma family 型 ($\gamma = -1$) の消費関数が用いられた。

²²⁾ 治験薬が 1 回以上投与された被験者における試験中止例

²³⁾ 病院又は同様の急性期治療施設において 24 時間以上の急性期治療を行った場合。

²⁴⁾ 治験責任医師等が SARS-CoV-2 による感染症に関連のある入院又は死亡であると判断したのは、本薬群 6.5% (25/385 例) 及びプラセボ群 13.3% (50/377 例) であった。

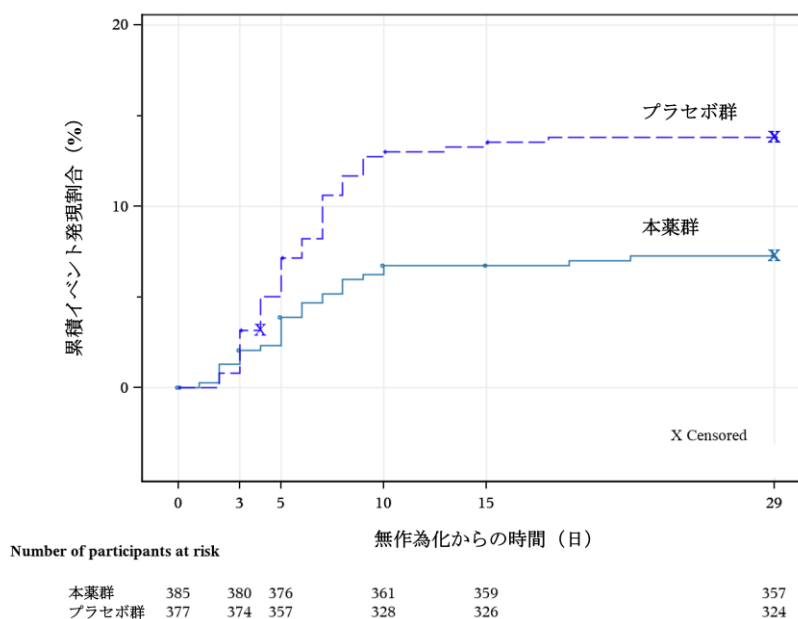


図2 主要評価項目の累積イベント発現割合 (MITT 集団)

また、部分集団解析の結果は表9のとおりであった。

表9 無作為化29日目までに理由を問わない入院又は死亡が認められた被験者の割合 (MITT 集団)

		本薬群		プラセボ群	
ベースラインの 抗 SARS-CoV-2 抗体の有無	あり	イベント発現割合	2.9% (2/70 例)	イベント発現割合	2.9% (2/69 例)
		プラセボ群との差 [95%信頼区間] a)	-0.0 [-7.5, 7.3]		
なし	イベント発現割合	7.7% (23/299 例)	イベント発現割合	17.1% (49/287 例)	
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] a)	-9.4 [-14.9, -4.1]			
SARS-CoV-2 による 感染症の重症度	軽症	イベント発現割合	5.4% (12/222 例)	イベント発現割合	10.3% (21/203 例)
		プラセボ群との差 [95%信頼区間] a)	-4.9 [-10.5, 0.2]		
	中等症	イベント発現割合	9.9% (16/161 例)	イベント発現割合	17.9% (31/173 例)
		プラセボ群との差 [95%信頼区間] a)	-8.0 [-15.5, -0.5]		
	重症	イベント発現割合	0% (0/2 例)	イベント発現割合	0/0 例
		プラセボ群との差 [95%信頼区間] a)	-		

無作為化29日目の生存状況が不明な場合はイベントとし、本試験を早期中止し無作為化29日目の生存状況が生存と判明しているが、入院状況が不明である場合は非イベントとされた。

a) 症状発現から無作為化割付け日までの期間 (3日間以下、3日間超) を層別因子とした層別 Miettinen and Nurminen 法 (Stat. Med. 1985; 4: 213-26)

なお、ウイルス量の推移は表10のとおりであり、無作為化3日目及び投与終了時点 (無作為化5日目) において本薬群でプラセボ群と比較してウイルス量が低下した。

表10 ウイルス量^{a)} (鼻咽頭ぬぐい検体) の推移

	本薬群	プラセボ群
ベースライン	6.85 ± 1.658 (314 例)	6.99 ± 1.616 (304 例)
3日目	5.82 ± 1.822 (301 例)	6.16 ± 1.659 (290 例)
5日目	4.80 ± 1.547 (285 例)	5.29 ± 1.703 (286 例)
10日目	3.70 ± 1.217 (267 例)	3.86 ± 1.303 (263 例)
15日目	3.20 ± 0.852 (266 例)	3.32 ± 0.952 (245 例)
29日目	2.90 ± 0.490 (186 例)	2.91 ± 0.549 (193 例)

ウイルス量: log₁₀ copies/mL、平均値 ± 標準偏差

各時点の RNA 量の情報が得られた被験者

a) 検出限界: 500 copies/mL、検出限界未満の場合は 499 copies/mL とされた

ベースラインのウイルスゲノムの塩基配列の情報が得られた被験者（277 例）において認められた SARS-CoV-2 の株²⁵⁾は、主に 21H (mu 株) [本薬群 31.1% (41/132 例)、プラセボ群 38.6% (56/145 例)]、21A (delta 株) [本薬群 25.0% (33/132 例)、プラセボ群 20.0% (29/145 例)] 及び 20J (gamma 株) [本薬群 20.5% (27/132 例)、プラセボ群 24.1% (35/145 例)] であった。

安全性²⁶⁾について、有害事象及び副作用²⁷⁾は、本薬群で 35.0% (135/386 例) 及び 12.4% (48/386 例)、プラセボ群で 39.6% (150/379 例) 及び 11.1% (42/379 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況は表 11 のとおりであった。

²⁵⁾ Nextstrain Clade (<https://nextstrain.org/>)

²⁶⁾ 治験薬投与終了 14 日後までに認められた有害事象及び副作用

²⁷⁾ 治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと評価された有害事象

表 11 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	本薬群 (386 例)	プラセボ群 (379 例)	本薬群 (386 例)	プラセボ群 (379 例)
全体	135 (35.0)	150 (39.6)	48 (12.4)	42 (11.1)
COVID-19	31 (8.0)	56 (14.8)	0	0
COVID-19 肺炎	19 (4.9)	34 (9.0)	0	0
下痢	15 (3.9)	17 (4.5)	12 (3.1)	12 (3.2)
悪心	11 (2.8)	5 (1.3)	9 (2.3)	4 (1.1)
細菌性肺炎	8 (2.1)	3 (0.8)	0	0
ALT 増加	6 (1.6)	6 (1.6)	3 (0.8)	4 (1.1)
高血圧	6 (1.6)	5 (1.3)	0	0
浮動性めまい	5 (1.3)	5 (1.3)	5 (1.3)	1 (0.3)
発疹	5 (1.3)	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)
呼吸不全	4 (1.0)	8 (2.1)	0	0
血小板数増加	4 (1.0)	4 (1.1)	0	0
ウイルス性肺炎	4 (1.0)	4 (1.1)	0	0
高カリウム血症	4 (1.0)	2 (0.5)	0	0
頭痛	4 (1.0)	1 (0.3)	4 (1.0)	0
腎機能障害	3 (0.8)	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)
嘔吐	3 (0.8)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
回転性めまい	3 (0.8)	2 (0.5)	2 (0.5)	0
不安	3 (0.8)	2 (0.5)	2 (0.5)	0
糖尿病	3 (0.8)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
胃腸炎	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0
上腹部痛	2 (0.5)	5 (1.3)	2 (0.5)	4 (1.1)
肺炎	2 (0.5)	5 (1.3)	0	0
不眠症	2 (0.5)	3 (0.8)	1 (0.3)	3 (0.8)
血中ブドウ糖増加	2 (0.5)	3 (0.8)	0	0
消化不良	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
アミラーゼ増加	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
リパーゼ増加	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
腹痛	2 (0.5)	2 (0.5)	0	1 (0.3)
糸球体濾過率減少	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
そう痒症	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
咽頭炎	2 (0.5)	0	0	0
AST 増加	1 (0.3)	5 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.5)
呼吸困難	1 (0.3)	4 (1.1)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	0
胃炎	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	0
背部痛	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	0
胸痛	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
血小板数減少	1 (0.3)	2 (0.5)	0	1 (0.3)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
咳嗽	0	5 (1.3)	0	0
口内乾燥	0	4 (1.1)	0	3 (0.8)
筋肉痛	0	3 (0.8)	0	1 (0.3)
肝酵素上昇	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)
口腔カンジダ症	0	2 (0.5)	0	0
体温上昇	0	2 (0.5)	0	0
急性呼吸不全	0	2 (0.5)	0	0
気縦隔症	0	2 (0.5)	0	0
肺塞栓症	0	2 (0.5)	0	0
低血圧	0	2 (0.5)	0	0

例数 (%)、MedDRA ver 24.0

死亡に至った有害事象は、プラセボ群 10 例 [COVID-19 7 例、COVID-19 肺炎 3 例、呼吸不全 2 例、敗血症性ショック、ブドウ球菌性菌血症、肺転移、急性呼吸不全各 1 例 (重複あり)] に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本薬群 28 例 [COVID-19 22 例、COVID-19 肺炎 15 例、呼吸不全 4 例、細菌性肺炎 2 例、肛門膿瘍、扁桃周囲炎、肺炎、真菌性肺炎、ブドウ球菌性肺炎、糖尿病性ケトアシドーシス、誤嚥性肺炎及びショック各 1 例 (重複あり)]、プラセボ群 53 例 [COVID-19 45 例、COVID-19 肺炎 28 例、呼吸不全 8 例、肺炎、細菌性肺炎及び急性呼吸不全各 2 例、急性心筋梗塞、心房粗動、ヘモフィルス性肺炎、敗血症性ショック、ブドウ球菌性菌血症、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性代謝代償不全、2 型糖尿病、肺転移、急性腎障害、咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、低酸素症、気縦隔症、肺塞栓症、肺高血圧症及び呼吸窮迫各 1 例 (重複あり)] に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本薬群 5 例 [悪心及び嘔吐各 2 例、霧視、疲労、扁桃周囲炎、扁桃炎、浮動性めまい及び頭痛各 1 例 (重複あり)]、プラセボ群 13 例 [COVID-19 7 例、COVID-19 肺炎 3 例、上腹部痛及び下痢各 2 例、胸部不快感、糖尿病性代謝代償不全、筋肉痛、不眠症及びしゃっくり各 1 例 (重複あり)] に認められ、本薬群 3 例 [霧視、悪心、嘔吐、疲労、浮動性めまい及び頭痛各 1 例 (重複あり)] 及びプラセボ群 3 例 [上腹部痛及び下痢各 2 例、胸部不快感及び不眠症各 1 例 (重複あり)] は治験薬との因果関係は否定されず、転帰は回復又は軽快であった。

中間解析の後、無作為化されたすべての被験者 (1,433 例) の無作為化 29 日目までの有効性及び安全性のデータの速報値が公表され、結果は以下のとおりであった²⁸⁾ ²⁹⁾。

有効性について、主要評価項目である無作為化 29 日目までに理由を問わない入院又は死亡 (以下、「イベント」) が認められた被験者の割合は、表 12 のとおりであった。なお、イベント発現例のうち、理由を問わない入院は本薬群 48 例及びプラセボ群 67 例、理由を問わない死亡は本薬群 1 例及びプラセボ群 9 例、不明は本薬群 0 例及びプラセボ群 1 例であった (入院後に死亡した被験者は重複してカウント)³⁰⁾。

表 12 無作為化 29 日目までに理由を問わない入院又は死亡が認められた被験者の割合 (MITT 集団)

	本薬群	プラセボ群
イベント発現割合	6.8% (48/709 例)	9.7% (68/699 例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	-3.0 [-5.9, -0.1]	
片側 p 値 ^{a)}	0.0218	

無作為化 29 日目の生存状況が不明な場合はイベントとされた。

a) 症状発現から無作為割付け日までの期間 (3 日間以下、3 日間超) を層別因子とした層別 Miettinen and Nurminen 法 (Stat. Med. 1985; 4: 213-26)

安全性²⁶⁾ について、有害事象及び副作用²⁷⁾ は、本薬群で 30.4% (216/710 例) 及び 8.0% (57/710 例)、プラセボ群で 33.0% (231/701 例) 及び 8.4% (59/701 例) に認められた。いずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象は下痢 [本薬群 2.3% (16/710 例)、プラセボ群 3.0% (21/701 例)]、COVID-19 [本薬群 7.9% (56/710 例)、プラセボ群 9.8% (69/701 例)]、COVID-19 肺炎 [本薬群 6.3% (45/710 例)、プラセボ群 9.6% (67/701 例)]、細菌性肺炎 [本薬群 2.0% (14/710 例)、プラセボ群 1.6% (11/701 例)] であった。いずれかの群で 1% 以上に認められた副作用は下痢 [本薬群 1.7% (12/710 例)、プラセボ群 2.1% (15/701 例)]、悪心 [本薬群 1.4% (10/710 例)、プラセボ群 0.7% (5/701 例)] 及び浮動性めま

²⁸⁾ 米国 FDA Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting November 30, 2021 資料: <https://www.fda.gov/media/154419/download>、<https://www.fda.gov/media/154422/download> (最終確認日: 2021 年 12 月 6 日)

²⁹⁾ 事前に計画された中間解析において早期有効中止となったことから、本試験の成功の可否を判定する上での主たる結果は中間解析の主要評価項目の結果となるが、無作為化されたすべての被験者に関する解析の結果は中間解析よりも多くの被験者の結果を含むことから、当該結果も本薬の有効性を理解する上で参考になり得る。

³⁰⁾ 治験責任医師等が SARS-CoV-2 による感染症に関連のある入院又は死亡であると判断したのは、本薬群 6.3% (45/709 例) 及びプラセボ群 9.2% (64/699 例) であった。

い [本薬群 1.0% (7/710 例)、プラセボ群 0.7% (5/701 例)] であった。死亡に至った有害事象は本薬群 2 例、プラセボ群 12 例、重篤な有害事象は本薬群 49 例、プラセボ群 67 例、投与中止に至った有害事象は本薬群 10 例、プラセボ群 20 例に認められた。

なお、日本人は 8 例 (本薬群 5 例、プラセボ群 3 例) が組み入れられ³¹⁾、このうち、治験薬が 1 回以上投与された被験者は 7 例 (本薬群 5 例、プラセボ群 2 例) であった。有効性について、主要評価項目である無作為化 29 日目までに理由を問わない入院又は死亡が認められた被験者は 1 例 (本薬群、入院) であった。安全性について、有害事象は本薬群 2 例 (低酸素症及び血管穿刺部位出血各 1 例) 及びプラセボ群 1 例 (血中ナトリウム減少) に認められ、このうち、低酸素症 1 例は重篤な有害事象であり、投与中止に至った有害事象であった。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。死亡例は認められなかった。

3. 提出された資料のまとめ

3.1 有効性について

In vitro での検討において、本薬の主要代謝物である NHC は SARS-CoV-2 臨床分離株 (USA-WA1/2020 株) に対して抗ウイルス活性が示されており (Vero E6 細胞、EC₅₀ : 0.78~2.03 μmol/L)、SARS-CoV-2 の変異株である B.1.1.7 系統 (Alpha)、B.1.351 系統 (Beta)、P.1 系統 (Gamma)、B.1.617.2 系統 (Delta) に対する EC₅₀ はそれぞれ 1.59、1.77、1.32、1.68 μmol/L (Vero E6 細胞) であり SARS-CoV-2 臨床分離株 (USA-WA1/2020 株) と同程度の抗ウイルス活性が認められた。また、SARS-CoV-2 臨床分離株 (USA-WA1/2020 株) を用いた *in vivo* での検討において、SARS-CoV-2 感染ヒト肺組織移植マウスのヒト肺組織、SARS-CoV-2 感染フェレットの鼻甲介及び SARS-CoV-2 感染ハムスターの肺組織において本薬投与により感染性ウイルス量の減少が認められていることから、非臨床の観点から本薬の SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性は期待できる。

また、SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (MK-4482-002 試験) の第 III 相パートの中間解析 (2.2.2 参照) において、主要評価項目である無作為化 29 日目までに理由を問わない入院又は死亡が認められた被験者の割合について、本薬群とプラセボ群との比較において統計的に有意な差が認められており、本剤の SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性は期待できると考える (2.2.2 参照)。なお、無作為化されたすべての被験者の無作為化 29 日目までのデータの解析結果³²⁾ において、中間解析結果と比べて本薬群とプラセボ群の群間差が小さくなった要因について、申請者により中間解析前後での被験者背景³³⁾ や試験環境の相違等の影響について検討が行われたものの明らかな要因は特定されなかった。中間解析の後、様々な要因が積み重なったことにより群間差が小さくなった可能性はあるが、無作為化されたすべての被験者の無作為化 29 日目までのデータにおいても、本薬群でプラセボ群と比較して理由を問わない入院又は死亡が認められた被験者の割合が低い結果が認められており、本剤の有効性を否定するものではないと考える。

以上を踏まえ、本剤の SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性は期待できると考えるが、国際共同

³¹⁾ 中間解析には含まれなかった。

³²⁾ 事前に計画された中間解析において早期有効中止となったことから、本試験の成功の可否を判定する上での主たる結果は中間解析の主要評価項目の結果となるが、無作為化されたすべての被験者に関する解析結果は中間解析よりも多くの被験者の結果を含むことから、当該結果も本薬の有効性を理解する上で参考になり得る。

³³⁾ 性別、年齢、人種、地域、民族、SARS-CoV-2 による感染症の症状発現から無作為化までの時間、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子、ベースラインにおける SARS-CoV-2 による感染症の重症度、ベースラインにおける SARS-CoV-2 RNA の検出の有無、ベースラインにおける SARS-CoV-2 に対する抗体の有無、変異株の種類が検討された。

第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）の第Ⅲ相試験は速報値のみが得られていること、日本人における投与経験は極めて限られていることから、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。また、変異株に対する本剤の有効性及び本剤投与による耐性変異の発現の有無は、本剤の有効性に関する重要な情報となり得る可能性があることから、製造販売後も引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

3.2 安全性について

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）の第Ⅱ相パート及び第Ⅲ相パートの中間解析までにおける安全性の概要は表 13 のとおりであり、本薬群とプラセボ群において有害事象等の発現割合に大きな差異は認められなかった。また、本薬群において死亡に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象は治験薬との因果関係は否定され、投与中止に至った有害事象のうち、第Ⅲ相パートにおける投与中止に至った有害事象が認められた 3 例〔霧視、悪心、嘔吐、疲労、浮動性めまい及び頭痛各 1 例（重複あり）〕は治験薬との因果関係は否定されず、転帰は回復であった。

表 13 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験、第Ⅱ相パート及び第Ⅲ相パートの中間解析まで）における安全性の概要

投与群	MK-4482-002 試験 (第Ⅱ相パート)				MK-4482-002 試験 (第Ⅲ相パート)	
	本薬 200 mg 群 (74 例)	本薬 400 mg 群 (77 例)	本薬 800 mg 群 (74 例)	プラセボ群 (74 例)	本薬 800 mg 群 (386 例)	プラセボ群 (379 例)
有害事象	25 (33.8)	19 (24.7)	29 (39.2)	28 (37.8)	135 (35.0)	150 (39.6)
副作用	4 (5.4)	6 (7.8)	4 (5.4)	5 (6.8)	48 (12.4)	42 (11.1)
重篤な有害事象	1 (1.4)	3 (3.9)	4 (5.4)	4 (5.4)	28 (7.3)	53 (14.0)
死亡に至った有害事象	0	0	0	1 (1.4)	0	10 (2.6)
投与中止に至った有害事象	0	0	3 (4.1)	1 (1.4)	5 (1.3)	13 (3.4)

例数 (%)

日本人における安全性について、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）に組み入れられた日本人 8 例の情報（2.2.2 参照）に加えて、日本人の健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験³⁴⁾（MK-4482-008 試験）（速報値）において、有害事象は単回投与パートの本薬 200 mg 群 1/6 例（皮膚炎）、本薬 400 mg 群 1/6 例〔アミラーゼ増加及びリパーゼ増加各 1 例（重複あり）〕、反復投与パートの本薬 400 mg 群 4/15 例（起立性低血圧 2 例、アミラーゼ増加及び体位性めまい各 1 例）、本薬 800 mg 群 8/15 例〔中毒性皮疹³⁵⁾ 3 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 例、起立性頻脈症候群、口内炎、ALT 増加、異汗性湿疹及び貨幣状湿疹各 1 例（重複あり）〕、プラセボ群 1/10 例（ヘモグロビン減少）に認められ、単回投与パートの本薬 400 mg 群 1 例（アミラーゼ増加及びリパーゼ増加）、反復投与パートの本薬 400 mg 群 1 例（アミラーゼ増加）及び本薬 800 mg 群 5 例（中毒性皮疹 3 例及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 例）は治験薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、反復投与パート本薬 800 mg 群 1 例（中毒性皮疹）に認められ、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

³⁴⁾ 本薬 200 mg、400 mg、800 mg、1,600 mg 又はプラセボを単回経口投与及び、本薬 400 mg、800 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 5.5 日間反復経口投与することとされた。

³⁵⁾ 中毒性皮疹の各症例の経過は次のとおり。症例 1：投与 4 日目に発現した中等度の皮疹で、両脇腹から背中側に広がり、膨疹と掻痒を伴った。経皮ステロイド及び経口抗ヒスタミン薬により 10 日後に回復した。症例 2：投与 4 日目に発現した自覚症状を伴わない軽度の皮疹で、両脇腹に発赤が認められた。経口ステロイド及び経口抗ヒスタミン薬により 10 日後に回復した。症例 3：投与 4 日目に掻痒を伴う軽度の皮疹が頸部、左脇、背中に認められた。経口ステロイド及び経口抗ヒスタミン薬により 12 日後に回復した。

本剤の安全性について、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）の第Ⅲ相パートは速報値のみが得られていること及び日本人における本剤の投与経験は極めて限られていることから、明確に結論付けることは困難であるものの、臨床試験における有害事象の発現状況（2.1、2.2 及び 3.2 参照）、英国において Conditional Marketing Authorization が得られていること、米国 FDA において Emergency Use Authorization が申請され Advisory Committee において許可勧告されていること等を踏まえると、添付文書において、英国の SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS と同様の注意喚起を行うことに加えて、以下の点について注意喚起を行うことで本剤の安全性リスクは管理可能と考える。また、本剤の日本人における安全性について、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

3.2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性等への投与について

妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について、以下の点を踏まえ禁忌とすることが適切と考える。

- 生殖発生毒性試験として、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施され、主な毒性所見として、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験の胎児において、外表、内臓及び骨格奇形、胎児体重低値及び仙椎平均椎骨数低値が認められた。なお、非臨床試験において、本薬及び NHC に遺伝毒性リスクは認められていない。
- 催奇形性に対する無毒性量（本薬 500 mg/kg）を投与したときの血漿中 NHC 曝露量（AUC_{0-24h}）は、217 μmol・h/L、胚・胎児に対する無毒性量（本薬 250 mg/kg）を投与したときの血漿中 NHC 曝露量（AUC_{0-24h}）は 58.3 μmol・h/L であり、当該曝露量は、ヒトに本薬を投与したときの血漿中 NHC 曝露量（AUC_{0-24h} : 75.6 μmol・h/L³⁶⁾）と比較してそれぞれ約 2.9 倍及び約 0.8 倍であった。
- 臨床試験において妊婦は除外されたため、妊婦への投与に関する安全性情報は得られていないが、非臨床試験成績を踏まえると本薬はヒトに対して、潜在的な催奇形性リスクを有する可能性が考えられること。
- 本邦において、妊婦に対して投与可能な SARS-CoV-2 による感染症に対する治療薬が承認されていること。

なお、授乳婦への投与については、本薬を授乳婦へ投与した場合の乳汁移行性は不明であるものの、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験において、新生児発育に対して、本薬曝露の影響が認められないことから、授乳に対する安全性上の懸念は低いと考える。

3.3 効能・効果、用法・用量及び臨床的位置付けについて

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）の第Ⅲ相パートの速報値を踏まえると、本剤の効能・効果は SARS-CoV-2 による感染症とし、用法・用量は、通常、18 歳以上の患者には、モルヌピラビルとして 1 回 800 mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与とすることが適切と考える。

また、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）の第Ⅲ相パートにおいては、概ね軽症～中等症 I³⁷⁾

³⁶⁾ 母集団薬物動態モデルにより推定した、SARS-CoV-2 による感染症患者（MK-4482-001 試験及び MK-4482-002 試験の第Ⅱ相パート）に本薬 800 mg を 12 時間間隔で投与した場合の定常状態における血漿中 NHC 曝露量（AUC_{0-24h}）の推定値

³⁷⁾ 厚生労働省 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き・第 6.0 版

に相当する患者が組入れ可能とされていたことから、本剤はこれらの患者における治療選択肢の一つになると考える。なお、SARS-CoV-2 による感染症のために入院での治療を要する患者を対象に本薬 200 mg、400 mg 及び 800 mg を 1 日 2 回 5 日間投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験、MK-4482-001 試験）において、計画された中間解析の結果から明確な有効性が示されなかったことから、第Ⅲ相パートへの組入れは実施されなかったことを踏まえると、本剤は重症度の高い患者に対する有効性が確立していない旨を添付文書において注意喚起する必要があると考える。

また、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）の第Ⅲ相パートは SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する患者を対象とされたが、本邦において、重症化リスク因子を有しない軽症～中等症の患者における治療選択肢はないこと、当該試験において本剤の抗ウイルス薬としての有効性は示されており、重症化リスク因子を有しない患者に対する有効性も類推可能と考えること、本剤は経口剤であり軽症～中等症の患者への投与に適した剤形であること等を踏まえると、本剤の投与対象は重症化リスク因子を有する患者が中心ではあるものの、高熱や呼吸器症状等の相当の症状を呈し重症化のおそれがある場合等、本剤の投与が必要と考えられる患者に対して投与可能としておくことは有用と考える。

4. 総合評価

本申請に際し提出された資料を踏まえ、本剤の SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性は期待でき、安全性については、得られた情報を踏まえて適切に注意喚起を行うことで管理可能と考える。ただし、本申請に際し提出が猶予された資料を踏まえ、改めて本剤の品質、有効性及び安全性について検討する必要がある。

以上を踏まえ、本剤を特例承認する場合の効能・効果、用法・用量及び承認条件等は、以下のように設定することが適当と考えられる。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症

[用法・用量]

通常、18 歳以上の患者には、モルヌピラビルとして 1 回 800 mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。

[承認条件等]

1. 本剤は、承認に当たり、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 2 項の規定に基づき、医薬品医療機器等法施行令第 28 条第 3 項各号に掲げる以下の義務を課すこととしたこと。
 - (1) 第 1 号関係
本剤は、承認時において一部の試験成績は評価されていないことから、追加の臨床試験の成績がとりまとめられ次第、速やかに報告すること。
 - (2) 第 2 号関係

本剤の使用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生を知ったときは、速やかに報告すること。

(3) 第 3 号関係

本剤が特例承認を受けたものであること及び当該承認の趣旨が、本剤を使用する医療関係者に理解され、適切に患者又は代諾者に説明できるために必要な措置を講じること。

(4) 第 4 号関係

本剤の販売数量又は授与数量を必要に応じて報告すること。

2. 本剤は、承認に当たり、医薬品医療機器等法第 79 条第 1 項の規定に基づき、以下の条件を付したと。

(1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請すること。

(3) 医薬品医療機器等法施行規則第 41 条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して 6 ヶ月とする。また、提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、医薬品医療機器等法第 74 条の 2 第 3 項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

3. 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認であるため、同法第 75 条の 3 の規定により、同法第 14 条の 3 第 1 項各号のいずれかに該当しなくなったと認めるとき、又は保健衛生上の危害の発生若しくは拡大を防止するため必要があると認めるときは、これらの承認を取り消すことがあること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-24 h}	Area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours	投与開始後 0 から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
COVID-19	Coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50% 効果濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
MITT	Modified intent-to-treat	— (該当なし)
NHC	N-hydroxycytidine	N-ヒドロキシシチジン
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RT-PCR	Reverse transcription PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス
医薬品医療機器等法	— (該当なし)	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (昭和 35 年 8 月 10 日法律第 145 号)
医薬品医療機器等法施行規則	— (該当なし)	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則 (昭和 36 年 2 月 1 日厚生省令第 1 号)
医薬品医療機器等法施行令	— (該当なし)	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令 (昭和 36 年 2 月 1 日政令第 11 号)
本剤	— (該当なし)	ラゲブリオカプセル 200 mg
本薬	— (該当なし)	モルヌピラビル

貯法：室温保存
有効期間：24箇月

抗ウイルス剤

承認番号 30300AMX00467000
販売開始 2021年12月

モルヌピラビルカプセル

ラゲブリオ® カプセル200mg

LAGEVRIO® Capsules 200mg

本剤は、本邦で特例承認されたものであり、承認時において有効性、安全性、品質に係る情報は限られており、引き続き情報を収集中である。そのため、本剤の使用に当たっては、あらかじめ患者又は代話者に、その旨並びに有効性及び安全性に関する情報を十分に説明し、文書による同意を得てから投与すること。

劇薬

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること



2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ラゲブリオ®カプセル200mg
有効成分	モルヌピラビル
分量	モルヌピラビルとして200mg
添加剤	内容物：ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム カプセル：ヒプロメロース、三二酸化鉄、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名	ラゲブリオ®カプセル200mg	
剤形・色調	硬カプセル剤 赤茶色不透明	
識別コード	なし	82
形状		
号数	0	
長径 (mm)	21.7	
短径 (mm)	7.64	
カプセル内容物の質量 (mg)	285.7	

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 臨床試験における主な投与経験と踏まえ、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する等、本剤の投与が必要と考えられる患者に投与すること。また、本剤の投与対象については最新のガイドラインも参考にすること。[17.1.1 参照]
5.2 重症度の高いSARS-CoV-2による感染症患者に対する有効性は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、18歳以上の患者には、モルヌピラビルとして1回800mgを1日2回、5日間経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与を開始すること。臨床試験において、症状発現から6日目以降に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。[17.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[2.2、9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胎児毒性が報告されている。妊娠ラットの器官形成期にモルヌピラビルを投与した実験において、N-ヒドロキシシチジン（NHC）の臨床曝露量の8倍に相当する用量で催奇形性及び胚・胎児致死が、3倍以上に相当する用量で胎児の発育遅延が認められている。また、妊娠ウサギの器官形成期にモルヌピラビルを投与した実験において、NHCの臨床曝露量の18倍に相当する用量で胎児体重の低値が認められている。[2.2、9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物において、モルヌピラビルの乳汁移行試験は実施しておらず、ヒト乳汁中への移行の有無及び乳汁産生への影響に関するデータはない。

9.7 小児等

18歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害	下痢、悪心	嘔吐	
神経系障害	浮動性めまい、頭痛		
皮膚及び皮下組織障害		発疹、蕁麻疹	中毒性皮疹

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 モルヌピラビル及びNHCの細菌を用いた変異原性試験の結果は陽性であった。しかし、げっ歯類を用いた2種の変異原性試験（Pig-a試験及びBig Blue®トランスジェニック動物を用いたcII遺伝子座における試験）を実施した結果、変異原性は認められなかった。In vitro小核試験及びラットを用いた小核試験の結果は陰性であった。
15.2.2 3ヵ月間投与毒性試験において、NHCのAUCに基づく臨床曝露量の5.4倍に相当する用量の投与で急速に成長しているラットの大腿骨及び脛骨に骨端軟骨成長板の肥厚が認められた。同様の変化は、ラットの1ヵ月間投与試験（曝露量は上記試験と同程度）並びにマウス（臨床曝露量の19倍までを1ヵ月間投与）及びイヌ（臨床曝露量の1.6倍までを14日間投与）の試験では認められていない。
15.2.3 イヌにNHCの臨床曝露量の0.4倍以上に相当する用量を投与した際に回復性のある骨髄毒性（すべての造血系細胞に影響）が認められた。モルヌピラビルを7日間投与した際に循環血の血球系細胞数及び血小板数に軽度の減少がみられ、14日間の投与で循環血により重度の変化がみられた。同様の変化は他の動物種では認められていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

モルヌピラビルはNHCのプロドラッグであり、全身循環へ到達する前に主要代謝物であるNHCへ加水分解され細胞内に取り込まれた後、活性型であるリボヌクレオシド三リン酸化体 (NHC-TP) にリン酸化される。

(1) 単回投与

健康成人にモルヌピラビル800mgを単回経口投与した際のNHCの血漿中濃度推移を図1に、血漿中薬物動態パラメータを表1に示す。モルヌピラビル50～1600mgの範囲で、NHCのC_{max}及びAUCは概して用量に比例して増加した (外国人データ)。

図1 健康成人にモルヌピラビル800mgを単回経口投与した際のNHCの血漿中濃度推移 (平均値+標準偏差)

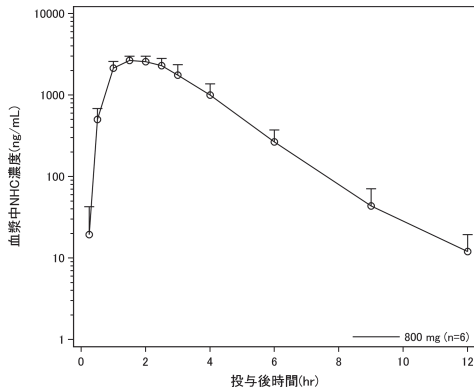


表1 健康成人にモルヌピラビル800mgを単回経口投与した際のNHCの血漿中薬物動態パラメータ

例数	T _{max} [†] (hr)	C _{max} [‡] (ng/mL)	AUC _{0-12hr} [‡] (ng・hr/mL)
6	1.75 (1.50-2.50)	2770 (13.3)	8190 (21.5)

†中央値 (範囲)

‡幾何平均 (変動係数%)

(2) 反復投与

健康成人にモルヌピラビル800mgを12時間ごとに反復経口投与した際のNHCの血漿中薬物動態パラメータを表2のとおりであった。1日2回の反復経口投与で得られたNHCのAUC_{0-12hr}の累積係数 (1.09) に基づく有効半減期は3.3時間であった (外国人データ)。

表2 健康成人にモルヌピラビル800mgを12時間ごとに反復経口投与した際の定常状態におけるNHCの血漿中薬物動態パラメータ

例数	T _{max} [†] (hr)	C _{max} [‡] (ng/mL)	AUC _{0-12hr} [‡] (ng・hr/mL)
5	1.50 (1.00-2.02)	2970 (16.8)	8330 (17.9)

†中央値 (範囲)

‡幾何平均 (変動係数%)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人にモルヌピラビル200mgを単回経口投与^{注)}した際、高脂肪食摂取後投与では空腹時投与に比べてNHCのC_{max}は35%減少し、AUCは両条件下で同程度であった (外国人データ)。本剤は、食事とは関係なく投与可能である。

16.3 分布

NHCのヒト血漿蛋白に対する結合率は0%であった (*in vitro*データ)。

16.4 代謝

モルヌピラビルはNHCのプロドラッグであり、全身循環へ到達する前に主要代謝物であるNHCへ加水分解される。NHCは内因性ピリミジンの代謝と同じ経路でウリジン及びシチジンへ代謝され、消失する。

16.5 排泄

健康成人にモルヌピラビル800mgを1日2回5.5日間反復経口投与^{注)}した際、NHCの尿中排泄率は3%であった (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

モルヌピラビル及びNHCの主要な消失経路は腎排泄ではないため、腎機能障害がこれらの排泄に影響を及ぼす可能性は低い。母集団薬物動態解析の結果、軽度及び中等度の腎機能障害がNHCの薬物動態に及ぼす意味のある影響はみられなかった (外国人データ)。重度腎機能障害患者 (eGFR 30mL/min/1.73m²未満) 又は透析を必要とする患者におけるモルヌピラビル及びNHCの薬物動態の評価は実施していない。

16.6.2 肝機能障害者

肝機能障害者におけるモルヌピラビル及びNHCの薬物動態の評価は実施していない。非臨床試験の結果、NHCの主要な消失経路は肝代謝ではないと考えられた。また、モルヌピラビルは主に消化管及び肝臓でNHCへ代謝される一方、モルヌピラビルの加水分解に必要な代謝酵素は広範な組織に分布しているため、肝機能障害がモルヌピラビル及びNHCの曝露量に影響を及ぼす可能性は低い。

16.6.3 高齢者

母集団薬物動態解析の結果、高齢者におけるNHCの薬物動態は若年者と同様であった (外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験成績

モルヌピラビル及びNHCは主要な薬物代謝酵素及びトランスポーターの基質ではない。また、モルヌピラビル及びNHCは主要な薬物代謝酵素及びトランスポーターに対する阻害作用又は誘導作用を示さなかった。

16.7.2 臨床における薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験は実施していない。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1回800mgを1日2回5日間経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 [MOVE-OUT (002) 試験]

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象に、モルヌピラビルの有効性、安全性等を評価することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。主要評価項目は、無作為化29日目までの理由を問わないすべての入院又は死亡した被験者の割合とした。第Ⅲ相パートでは、モルヌピラビル800mgを1日2回 (12時間ごと) 5日間経口投与した。主要な解析である中間解析では775例が無作為割り付けされ、無作為化29日目までの追跡を完了した時点 (日本人被験者は含まれなかった) での主要評価項目の結果は、モルヌピラビル800mg群7.3% (28/385例) 及びプラセボ群14.1% (53/377例) であり、割合の群間差は-6.8% (95%信頼区間: -11.3, -2.4) であった (表1)。なお、無作為割り付けされた1433例 (日本人被験者8例を含む) 全例における補足的な解析での主要評価項目の結果は、モルヌピラビル800mg群6.8% (48/709例) 及びプラセボ群9.7% (68/699例) であり、割合の群間差は-3.0% (95%信頼区間: -5.9, -0.1) であった。内訳は、モルヌピラビル800mg群で入院48/709例 (6.8%)、死亡1/709例 (0.1%) であり、プラセボ群で入院67/699例 (9.6%)、死亡9/699例 (1.3%)、不明1/699例 (0.1%) であった。

表1 中間解析の主要評価項目の結果 (Modified Intent-To-Treat集団)

	モルヌピラビル 800mg群 (385例) 例数 (%)	プラセボ群 (377例) 例数 (%)	割合の群間差 [†] (95%信頼区間)	P値 [‡]
無作為化29日目までの理由を問わないすべての入院又は死亡 [§]	28 (7.3%)	53 (14.1%)	-6.8 (-11.3, -2.4)	0.0012
入院	28 (7.3%)	52 (13.8%)		
死亡	0 (0%)	8 (2.1%)		
不明	0 (0%)	1 (0.3%)		

† SARS-CoV-2による感染症の症状発現から無作為割り付け日までの期間 (3日間以下/3日間超) を層別因子とした層別Miettinen and Nurminen法。試験全体の有意水準は片側2.5%で、中間解析による仮説検定の多重性の調整方法としてGamma family型 ($\gamma=1$) の消費関数を用いた (有意水準片側0.0092)。

‡ 片側P値。

§ 病院又は急性期治療施設 (例、救急救命室) において24時間以上の急性期治療を行った場合と定義した。

|| 無作為化29日目の状況が不明な被験者は、有効性解析において、入院又は死亡としてカウントされた。

注: 無作為化29日目までに死亡したすべての症例は、入院後の死亡であった。

なお、本試験の主な選択・除外基準は表2のとおりであった。

表2 第三相パートの主な選択・除外基準

選択基準	除外基準
<p>1. SARS-CoV-2陽性（無作為割付け前5日以内に採取した検体を用いたPCR検査等により確認）。</p> <p>2. SARS-CoV-2による感染症の症状^{a)} 発現が無作為割付け前5日以内であり、かつ無作為化時点においてSARS-CoV-2による感染症に関連する症状^{b)} が1つ以上認められる。</p> <p>3. 以下の定義における、軽症患者又は中等症患者。</p> <p>SARS-CoV-2による感染症の重症度の判定に用いられた定義は以下のとおり。</p> <p>【軽症】 ①及び②を満たす</p> <p>①次のすべてが認められる 呼吸数が20回/分未満、心拍数が90回/分未満、SpO₂が93%超^{c)}</p> <p>②次のいずれも認められない 安静時又は労作時の息切れ、呼吸不全^{d)}、ショック状態、多臓器機能不全</p> <p>【中等症】 ①～③をすべて満たす</p> <p>①次のうち、1つ以上が認められる 労作時の息切れ、呼吸数が20回/分以上30回/分未満、心拍数が90回/分以上125回/分未満</p> <p>②次のうち、いずれかが認められる ・ SpO₂が93%超^{c)} ・ SpO₂に関わらず、SARS-CoV-2による感染症のために4L/min以下の酸素投与を要する</p> <p>③次のいずれも認められない 安静時の息切れ、呼吸不全^{d)}、ショック状態、多臓器機能不全</p> <p>4. 次のSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を1つ以上有する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 61歳以上 ・ 活動性のがん（免疫抑制又は高い死亡率を伴わないがんは除く） ・ 慢性腎臓病 ・ 慢性閉塞性肺疾患 ・ 肥満（BMI 30kg/m²以上） ・ 重篤な心疾患（心不全、冠動脈疾患又は心筋症） ・ 糖尿病 	<p>1. 入院中又は無作為割付け後48時間以内にSARS-CoV-2による感染症のために入院が必要となる事が予想される。</p> <p>2. SARS-CoV-2による感染症に対するワクチンを無作為割付け前に接種した、又は無作為化29日目までに接種を予定している。</p> <p>3. 本試験への組入れ理由となった今回のSARS-CoV-2による感染症に対するモノクローナル抗体による治療歴を有する。</p>

- a) 具体的な症状の規定なし
- b) 咳、咽頭痛、鼻閉、鼻水、労作時の息切れ又は呼吸困難、筋肉又は体の痛み、疲労、発熱（38.0℃超）、悪寒、頭痛、悪心、嘔吐、下痢、嗅覚消失、味覚消失
- c) 室内気又はSARS-CoV-2による感染症以外の理由で酸素投与されておりSARS-CoV-2による感染症の症状発現以降に酸素量が増量されていない状態における数値
- d) 次の①～④を1つ以上要する場合：①気管内挿管及び人工呼吸器、②鼻カニューレを用いた高流量酸素療法（流量20L/min超、酸素割合0.5以上）、③非侵襲的陽圧換気、④ECMO

副作用発現頻度は、モルヌピラビル800mg群で12.4%（48/386例）であり、主な副作用（発現割合1%以上）は、下痢3.1%（12/386例）、悪心2.3%（9/386例）、浮動性めまい1.3%（5/386例）、頭痛1.0%（4/386例）であった。[5.1、7. 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

モルヌピラビルはプロドラッグであり、NHCに代謝され細胞内に取り込まれた後、活性型であるNHC-TPにリン酸化される。NHC-TPがウイルス由来RNA依存性RNAポリメラーゼによりウイルスRNAに取り込まれた結果、ウイルスゲノムのエラー頻度が増加し、ウイルスの増殖が阻害される^{1)、2)}。

18.2 *In vitro*抗ウイルス作用

NHCはVero E6細胞を用いた細胞培養系でSARS-CoV-2に対して抗ウイルス作用を示し、50%有効濃度（EC₅₀値）は0.78～2.03 μmol/Lであった。NHCはSARS-CoV-2の従来株（USA-WA1/2020株）、並びにその変異株であるB.1.1.7（α株）、B.1.351（β株）、P.1（γ株）及びB.1.617.2（δ株）に対して同程度の抗ウイルス作用を示し、EC₅₀値はそれぞれ1.41、1.59、1.77、1.32及び1.68 μmol/Lであった。

18.3 *In vivo*抗ウイルス作用

SARS-CoV-2感染マウス、ハムスター及びフェレットモデルを用いてモルヌピラビルの抗ウイルス作用を確認した。マウスでは、モルヌピラビルはウイルスを接種した移植ヒト肺組織でのSARS-CoV-2の感染性ウイルス量を減少させた。SARS-CoV-2感染フェレットモデルでは、モルヌピラビルは上気道でのSARS-CoV-2の感染性ウイルス量を減少させ、同居させたウイルス非接種動物非投与動物での感染性ウイルス量（感染フェレットから隔離後4日目）は検出限界未満であった。SARS-CoV-2感染シリアンハムスターモデルでは、モルヌピラビルは肺でのウイルスRNA及び感染性ウイルス量を減少させた。感染後に摘出した肺組織の病理組織学的検査で、媒体群と比較してモルヌピラビル群ではSARS-CoV-2のウイルス抗原量の低下及び肺病変の軽減が認められた。

18.4 薬剤耐性

細胞培養系でのSARS-CoV-2のNHCに対する耐性の誘導については検討していない。他のコロナウイルス（MERS-CoV）を用いた耐性誘導試験では、細胞培養系で30回継代した結果、2倍程度の感受性の低下が認められた。この30回継代したMERS-CoVではゲノム全体にランダムに変異が認められた。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：モルヌピラビル（Molnupiravir）

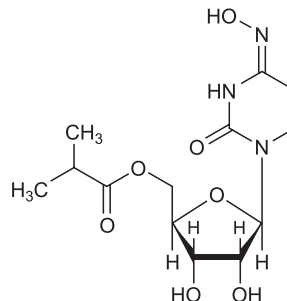
化学名：{(2R,3S,4R,5R)-3,4-Dihydroxy-5-[(4Z)-4-(hydroxyimino)-2-oxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl]oxolan-2-yl)methyl 2-methylpropanoate

分子式：C₁₃H₁₉N₃O₇

分子量：329.31

性状：白色の粉末で、メタノールに溶けやすく、水にやや溶けやすく、酢酸エチルに溶けにくい。

化学構造式：



21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請すること。
- 21.3 医薬品医療機器等法施行規則第41条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して6ヶ月とする。また、提出された資料等により、承認事項を変更する必要があると認められた場合には、医薬品医療機器等法第74条の2第3項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

22. 包装

40カプセル [瓶、バラ]

23. 主要文献

- 1) Crotty S, et al. Nat Med. 2000 ; 6 : 1375-9.
- 2) Tejero H, et al. Curr Top Microbiol Immunol. 2016 ; 392 : 161-79.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

26.2 プロモーション提携

杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

ラゲブリオ[®]カプセル200 mg
に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はMSD株式会社にあり
ます。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

MSD株式会社

ラゲブリオ®カプセル 200 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ラゲブリオ®カプセル200 mg	有効成分	モルヌピラビル
製造販売業者	MSD 株式会社	薬効分類	87625
提出年月		令和4年1月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
該当なし	4	骨髄抑制	5	該当なし	8
		催奇形性	6		
1.2. 有効性に関する検討事項					
該当なし					9頁

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		10
追加の医薬品安全性監視活動		
市販直後調査		10
特定使用成績調査		10
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
該当なし		12

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
通常のリスク最小化活動		13
追加のリスク最小化活動		
市販直後調査による情報提供		13
投与に際しての患者への説明と理解の実施（同意説明文書、患者ハンドブック）		13
医療従事者向け資材（ラゲブリオ®カプセル 200 mg 「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性」 への投与に関するお願い）の作成と提供		14

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和4年1月31日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：東京都千代田区九段北一丁目 13 番 12 号
北の丸スクエア
氏 名：MSD 株式会社 代表取締役社長
ピーター・カイル・タトル

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2021年12月24日	薬効分類	87625
再審査期間	8年	承認番号	30300AMX00467000
国際誕生日	2021年11月4日		
販売名	ラゲブリオ®カプセル 200 mg		
有効成分	モルヌピラビル		
含量及び剤型	1 カプセル中、モルヌピラビルとして200 mg を含有		
用法及び用量	通常、18歳以上の患者には、モルヌピラビルとして1回800 mg を1日2回、5日間経口投与する。		
効能又は効果	SARS-CoV-2による感染症		
承認条件	・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ・本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対し		

	<p>て要請すること。</p> <p>・医薬品医療機器等法施行規則第41条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して6ヶ月とする。また、提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、医薬品医療機器等法第74条の2第3項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。</p>
備 考	<p>本剤は、2021年12月に医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき特例承認を取得した。</p>

変更の履歴

前回提出日

令和4年1月21日

変更内容の概要：

ラゲブリオ®カプセル200mg による治療に係る同意説明文書（雛形）（添付資料2）、ラゲブリオ®カプセル200mg による治療を受ける患者さん・そのご家族の方へ（添付資料3）、ラゲブリオ®カプセル200mg 「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性」への投与に関するお願い（添付資料4）の記載整備を行った。

変更理由：

杏林製薬株式会社とのコ・プロモーションを開始するため。

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク
該当なし

重要な潜在的リスク

骨髄抑制

重要な潜在的リスクとした理由：

イヌにモルヌピラビル（MOV）を反復投与した実験において、MOVの主要代謝物であるN-ヒドロキシシチジン（NHC）の曝露量がヒトにMOV 800 mgを12時間間隔で投与したときの臨床曝露量の0.4倍以上に相当する用量で、回復性のある骨髄抑制（すべての造血系細胞に影響）が認められた。MOVを7日間投与した際に循環血の血球系細胞数及び血小板数に軽度の減少がみられ、14日間の投与で循環血により重度の変化がみられた。同様の変化はマウス、ラット、ウサギ及びサルでは認められていない。

健康被験者を対象とした第I相試験（004試験）及びCOVID-19患者を対象とした第II／III相試験（001試験パート1、002試験パート1及び2）、並びに第II相試験（006試験）において、骨髄抑制に関連する有害事象の発現はまれで、発現割合は本剤群とプラセボ群で同程度であった。血液学的パラメータの変化の程度も本剤群とプラセボ群で同程度であり、好中球数及び血小板数にグレード3又はグレード4の変化は認められなかった。

しかしながら、COVID-19患者を対象とした臨床試験において、ヘモグロビン値のグレード3の変化が、001試験パート1では、本剤800 mg群で3例（6.1%）、プラセボ群で1例（2.1%）、002試験のパート2では、本剤800 mg群で1例（0.3%）、プラセボ群で3例（0.9%）に認められた。002試験パート1及び006試験では、本剤800 mg群及びプラセボ群のいずれにも変化は報告されなかった。また、COVID-19患者を対象とした臨床試験において、骨髄抑制に関連する有害事象が以下のとおり報告された。002試験パート2では、本剤800 mg群で好中球減少症及び血小板数減少各1例（0.3%）、プラセボ群で血小板数減少2例（0.5%）、免疫性血小板減少症、鉄欠乏性貧血及び白血球減少症各1例（0.3%）が認められた。001試験パート1では、本剤800 mg群で血小板数減少2例（2.8%）、貧血、二系統血球減少症及び好中球数減少各1例（1.4%）、プラセボ群で血小板減少症及び血小板数減少各1例（1.3%）が認められた。006試験では、本剤800 mg群で貧血1例（1.8%）が認められたが、プラセボ群では認められなかった。なお、002試験パート1では、本剤群及びプラセボ群のいずれにも、該当する有害事象は認められなかった。

以上より、骨髄抑制を重要な潜在的リスクとした。

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動に加え特定使用成績調査を通じて情報を収集するとともに、骨髄抑制の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「15. その他の注意」の項に動物実験でみられた所見を記載し注意を喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>ヒトへの外挿性は明らかではないが、動物（イヌのみ）で骨髄抑制が認められているため、添付文書に記載する。</p>
<p>催奇形性</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>妊娠ラットの器官形成期に MOV を投与した実験において、ヒトに MOV 800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の臨床曝露量の8倍に相当する用量で催奇形性及び胚・胎児致死を含む発生毒性が、3倍以上に相当する用量で胎児の発育遅延が認められた。一方で、妊娠ウサギの器官形成期に MOV を投与した実験においては、ヒトに MOV 800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の臨床曝露量の18倍に相当する用量で、催奇形性及び胚・胎児致死は認められなかった。</p> <p>本剤の臨床試験では、妊娠している女性は組み入れ対象から除外されており、また、妊娠可能な女性は NHC の全身曝露期間中は避妊することとしていたことから、妊娠中の本剤の使用に関する臨床データはない。</p> <p>以上より、催奇形性を重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>妊婦に投与された場合、通常の医薬品安全性監視活動を通じて、質問票を用いて妊婦における安全性と妊娠の転帰に関する情報を収集するため。</p>

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「2. 禁忌」、「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意を喚起する。
- ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成及び提供を行う。

【選択理由】

医療従事者に対し、催奇形性に関する情報提供を行い、避妊等を含む適正使用の理解を促し、本剤の胎児への曝露のリスクを最小限にするため。

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 骨髄抑制</p> <p>【目的】 本調査では日常の診療下においてラゲブリオ®カプセル 200mg（以下、本剤）を日本人患者へ投与時の安全性を可能な限り承認後早期に確認し、検討する。なお、有効性についても副次的に確認する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：調査開始日から3年 登録期間：調査開始日から2年 目標症例数：3,000例（2年間を目処に目標症例数に達する見込みがない場合は、総合機構に相談する） 実施方法：連続登録方式</p> <p>【実施計画の根拠】 第Ⅱ／Ⅲ相試験（002試験）のパート2（第Ⅲ相パート）の中間解析における本剤の副作用発現割合は12.4%であった。仮に本邦市販後での副作用発現割合を同等と仮定した場合、2,838例の組入れにより90%の確率で330例以上に副作用が検出されるため、解析対象集団からの除外症例を考慮した目標症例数は3,000例とする。また、0.1%以上の頻度で発現する未知の副作用を95%の信頼度で少なくとも1例検出するためには3,000症例が必要であることから、安全性解析対象症例として3,000例と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・調査開始から半年に達した時点又は評価可能な症例の調査票データが約1,000例収集された時点のいずれか早い時点：可能な限り早期に安全性情報を検討し、総合機

<p>構への報告、及び医療現場への中間報告を行う。</p> <ul style="list-style-type: none">・全症例のデータ固定時：最終報告書を作成し、早期に医療機関へ安全性情報を提供するため・再審査申請時：最終報告書を作成・提出するため。 <p>【当該医薬品安全性監視計画の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <ul style="list-style-type: none">・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討する。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
投与に際しての患者への説明と理解の実施（同意説明文書、患者ハンドブック）	
	<p>【目的】 患者又は代諾者に対して、本剤に関する以下の事項について十分に説明し、同意を取得した後に本剤を投与することを目的として情報提供する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の特例承認の位置づけ、本剤の投与方法、有効性及び安全性情報 ・本剤を投与する際に注意すべき事項等の情報 <p>【具体的な方法】 以下の資材を医療従事者向け企業ホームページに掲載するとともに本剤納入先に提供し、資材の活用を依頼する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ラゲブリオ®カプセル 200mg による治療に係る同意説明文書（雛形） ・ラゲブリオ®カプセル 200mg による治療を受ける患者さん・そのご家族の方へ <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる処置】 第Ⅱ／Ⅲ相試験パート2（第Ⅲ相パート）治験総括報告書作成時、安全性定期報告時及び再審査時に確認する。本結果に基づき、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断された場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>【実施状況及び得られた結果の評価、又は総合機構への報告を行う節目となる予定の時期及び根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・第Ⅱ／Ⅲ相試験パート2（第Ⅲ相パート）治験総括報告書作成時 ・安全性定期報告時 ・再審査申請時

医療従事者向け資材（ラゲブリオ®カプセル 200 mg 「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性」への投与に関するお願い）の作成と提供

【安全性検討事項】

催奇形性

【目的】

本剤の処方又は投薬を行う医療従事者に対して、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与しないよう注意喚起するとともに、問診時に妊娠可能な女性への本剤投与に際し考慮すべき安全性に関する情報を患者と共に確認するチェックシートを提供し、適正使用を推進する。

【具体的な方法】

医療従事者向け資材を作成するとともに本剤納入先に提供する。

- ・ラゲブリオ®カプセル 200mg 「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性」への投与に関するお願い
企業ホームページに掲載する。

【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる処置】

安全性定期報告時に妊婦へ投与されていないことを確認する。確認の結果として、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断された場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。

【報告の予定時期】

安全性定期報告時

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から6ヵ月後	実施中	調査終了から2ヵ月以内
特定使用成績調査	目標症例数： 3,000例	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・調査開始から半年に達した時点又は評価可能な症例の調査票データが約1,000例収集された時点のいずれか早い時点 ・全症例のデータ固定時 ・再審査申請時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・最終報告書は全症例のデータ固定後の安全性定期報告時に含める ・再審査申請時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・ 試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	実施中
投与に際しての患者への説明と理解の実施（同意説明文書、患者ハンドブック）	<ul style="list-style-type: none"> ・ 第Ⅱ／Ⅲ相試験パート2（第Ⅲ相パート）治験総括報告書作成時 ・ 安全性定期報告時 ・ 再審査申請時 	実施中
医療従事者向け資材（ラゲブリオ®カプセル 200mg 「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性」への投与に関するお願い）の作成と提供	安全性定期報告時	実施中

ラゲブリオ[®]カプセル200mg

**「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、
又は妊娠する可能性のある女性」への投与に関するお願い**

ラゲブリオ[®]カプセル200mg (以下、本剤) の使用に際しましては、以下の点にご留意ください。

- 妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性には投与できません。
- この薬は動物実験で、催奇形性などが認められております。
- 処方にあたっては、問診において別紙のチェックリストをご使用になり、患者さんが妊娠していないこと、又は妊娠している可能性がないことを必ず確認してください。なお、妊娠初期の妊婦では、妊娠検査で陰性を示す場合があることにご留意ください。
- 妊娠する可能性のある女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間(少なくとも、最終投与後4日間*)に性交渉を行う場合は、パートナーと共に適切な避妊を行うよう指導してください。
- 万が一、薬が残ってしまった場合でも絶対に他の人に譲らないよう指導してください。
 - ・ 症状が良かった場合でも5日間飲み切るよう指導してください。
 - ・ 副作用等で中止する場合には、医師、看護師又は薬剤師に相談するように指導してください。
- 患者さんに対し、服用中及び服用終了後一定期間(少なくとも服用終了後4日間)に妊娠した、あるいは妊娠していることがわかった場合には、直ちに医師、看護師、又は薬剤師に相談するよう指導してください。
- 服用を開始した後に患者さんが妊娠した、あるいは妊娠していることがわかった場合には、以下の安全性情報の連絡先にご連絡ください。

安全性情報の連絡先:

- 担当MRIに連絡
 - MSDカスタマーサポートセンター(0120-024-961)に電話
 - FAXで連絡:ラゲブリオ[®]医療関係者様向けウェブサイトMSD Connect (<https://www.msconnect.jp/products/lagevrio/>)のFAXフォームを使用
- 万が一服用開始後に妊娠が判明した患者さんには希望に応じて、妊娠と薬情報センター(0120-41-24-93、受付時間 月～金曜日10:00-12:00、13:00-16:00)もしくは近隣の産婦人科医をご紹介ください。

*最終投与後の避妊期間は、個々の被験者におけるN-ヒドロキシシチジン(NHC:モルヌピラビルの主要代謝物)の半減期の最大値(約19時間)の5倍に相当する。

非臨床での生殖発生毒性試験に関するデータを裏面に示します。

《添付文書 使用上の注意「2. 禁忌」及び「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」より抜粋》

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[2.2、9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

動物実験で胎児毒性が報告されている。妊娠ラットの器官形成期にモルヌピラビルを投与した実験において、*N*-ヒドロキシチジン(NHC)の臨床曝露量の8倍に相当する用量で催奇形性及び胚・胎児致死が、3倍以上に相当する用量で胎児の発育遅延が認められている。また、妊娠ウサギの器官形成期にモルヌピラビルを投与した実験において、NHCの臨床曝露量の18倍に相当する用量で胎児体重の低値が認められている。[2.2、9.4参照]

《生殖発生毒性試験データ》

胚・胎児発生に関する試験(ラット)¹⁾

予備試験において、妊娠ラット(各群8匹)の器官形成期(妊娠6日から17日)にラゲブリオ®の有効成分であるモルヌピラビルを0、100、200、500及び1,000mg/kg/日の用量で1日1回経口投与した。1,000mg/kg/日群(NHCの臨床曝露量の8倍*¹に相当)で胚・胎児致死(着床後死亡)、胎児(眼、腎臓及び中軸骨格)の奇形及び変異(頸肋及び痕跡程度の過剰肋骨)並びに胎児の発育遅延(体重の低値及び骨化遅延)が、500mg/kg/日群(NHCの臨床曝露量の3倍*¹に相当)で体重の低値が認められた。母動物では、1,000mg/kg/日群で体重及び体重増加量の減少、過度な体重減少による早期安楽殺、一過性の摂餌量減少が認められた。

評価試験において、妊娠ラット(各群20匹)の器官形成期にモルヌピラビルを0、100、250及び500mg/kg/日の用量で1日1回経口投与した。500mg/kg/日群(NHCの臨床曝露量の3倍*¹に相当)で胎児の発育遅延(体重の低値及び仙椎の椎骨数の減少)が認められた。母動物では、500mg/kg/日群で体重増加量の減少がみられた。ラットの胚・胎児発生に関する無毒性量及び母動物の一般毒性に関する無毒性量は、いずれも250mg/kg/日であった。

胚・胎児発生に関する試験(ウサギ)¹⁾

予備試験において、妊娠ウサギ(各群8匹)の器官形成期(妊娠7日から19日)にモルヌピラビルを0、60、200、500及び1,000mg/kg/日の用量で1日1回経口投与した。いずれの用量群にも発生毒性は認められなかった。母動物では、1,000mg/kg/日群で糞便量、体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。

評価試験において、妊娠ウサギ(各群19匹)の器官形成期にモルヌピラビルを0、125、400及び750mg/kg/日の用量で1日1回経口投与した。750mg/kg/日群(NHCの臨床曝露量の18倍*¹に相当)で胎児体重の低値が認められた。母動物では、400mg/kg/日以上群で糞便異常並びに体重増加量及び摂餌量の減少がみられた。ウサギの胚・胎児発生に関する無毒性量は400mg/kg/日、母動物の一般毒性に関する無毒性量は125mg/kg/日であった。

*1: 新型コロナウイルス感染症患者にモルヌピラビルとして1回800mgを1日2回経口投与した際の曝露量(AUC)を基に算出

胚・胎児発生に関する試験					
動物種	1群あたりの動物数	投与経路	投与期間	投与量(mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)
ラット	雌8匹	経口	妊娠6日～17日	0、100、200、500、1,000	特定せず
ラット	雌20匹	経口	妊娠6日～17日	0、100、250、500	250[胚・胎児発生毒性] 250[母動物の一般毒性]
ウサギ	雌8匹	経口	妊娠7日～19日	0、60、200、500、1,000	特定せず
ウサギ	雌19匹	経口	妊娠7日～19日	0、125、400、750	400[胚・胎児発生毒性] 125[母動物の一般毒性]

1) 社内資料

ラゲブリオ®カプセル 200mg (以下:この薬)を 服用する際の事前チェックリスト

説明者と患者さんとで、以下の項目を必ず確認してください

- 妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性は服用できません。前回の月経後に性交渉を行った場合は妊娠している可能性があります。妊娠中又は妊娠している可能性がある場合は担当の医師、看護師又は薬剤師にお知らせください。なお、妊娠初期の妊婦では、妊娠検査で陰性を示す場合があることにご留意ください。

- この薬は動物実験で、催奇形性などが認められております。

- 妊娠する可能性のある女性は、本剤服用中及び服用終了後一定期間(少なくとも、服用終了後4日間)に性交渉を行う場合は、パートナーと共に適切な避妊を行ってください。

- 万が一、薬が残ってしまった場合でも絶対に他の人に譲らないでください。
 - ・症状が良くなった場合でも5日間飲み切ってください。
 - ・副作用等で中止する場合には、医師、看護師又は薬剤師に相談してください。

- この薬を服用中及び服用終了後一定期間(少なくとも服用終了後4日間)に妊娠した、あるいは妊娠していることがわかった場合には、直ちに医師、看護師、又は薬剤師に相談してください。

ラゲブリオ・カプセル 200mg による治療に係る同意説明文書

2022年1月31日作成

1. ラゲブリオ・カプセル 200mg（以下、本剤）について

本剤は、新型コロナウイルス感染症（SARS-CoV-2による感染症）の治療薬として特例承認されました。

特例承認とは、外国で既に対象となる疾患の治療に用いられていることを条件に、国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれのある病気のまん延等を防止するための緊急の使用が必要な医薬品について、厚生労働大臣が、専門家の意見を聴いた上で通常の承認の要件を満たさない場合でも承認が可能となる制度です。本剤は、本邦で特例承認されたものであり、承認時において有効性、安全性、品質に係る情報は限られており、引き続き情報を収集中で、データが集積された後に、有効性や安全性が改めて評価される予定です。

本剤の投与を受ける前に、担当の医師から、本剤についての説明を理解できるまで十分に受けてください。

● 本剤の効果について

本剤は、新型コロナウイルス感染症の治療薬です。

新型コロナウイルス感染症に対する有効性や安全性を確認するために臨床試験が行われ、その速報値において有効性が報告されています。

● 本剤を服用する前に必ず担当の医師、看護師又は薬剤師に伝えること

以下の患者さんは、治療を行う前に、必ず担当の医師、看護師又は薬剤師にお知らせください。

- 妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性
- 授乳中の女性、又は授乳を予定している女性
- アレルギーのある方
- 重篤な病気のある方
- 何らかの薬（処方薬、市販薬、ビタミン剤、漢方薬など）を使用している方

● 本剤の服用方法について

- 1日2回（1回4カプセル）、5日間服用してください。
- 食事の有無にかかわらず服用できます。
- 決して2回分を1度に飲まないでください。飲み忘れに気が付いた場合には、1回分を飲んでください。ただし、次の飲む時間が近い場合は、1回飛ばして次の時間に1回分を飲んでください。
- 万が一、薬が残ってしまった場合でも、絶対に他の人に譲らないでください。
 - ◇ 症状が良かった場合でも5日間飲み切ってください。
 - ◇ 副作用等で中止する場合には、医師、看護師又は薬剤師に相談してください。

● 妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性

本剤は、動物実験で、催奇形性などが認められており、妊娠中に服用することで、胎児奇形を起こす可能性があります。本剤の有効成分であるモルヌピラビルを投与した動物の胎児で有害な影響がみられました。

- 妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性での使用はできません。
- 妊娠する可能性のある女性は、本剤を服用中及び服用終了後4日間は適切な避妊を行ってください。
- 本剤を服用中又は服用終了後4日間までに妊娠した、あるいは妊娠していることがわかった場合は、直ちに担当の医師、看護師又は薬剤師にご相談ください。

● 予想される副作用

本剤の安全性に関して得られている情報は限られますが、これまでによくみられている副作用は、次のとおりです。

✓ 下痢	✓ 発疹
✓ 吐き気	✓ 蕁麻疹（じんましん）
✓ 嘔吐	✓ 中毒性皮疹（体の両側にみられる大小の赤い斑点状の発疹等）
✓ 浮動性めまい（ふわふわする感覚）	
✓ 頭痛	

まだ知られていない副作用やリスクがあるかもしれません。これまでに報告されていない症状・疾患が現れる可能性もありますので、異常を感じた場合には、担当の医師、看護師又は薬剤師にご相談ください。

2. 同意及び情報提供に関する特記事項

本剤は、説明を受けてその内容を理解・同意していただいた後に処方されます。本剤による治療は、自由意思によって決めることができます。本剤による治療を断っても、日常の治療や看護で不利益を被ることはありません。本剤を含まない他の適切な治療を受けることができます。

また、本剤による治療を受けることに同意した後に、考えが変わった場合には、いつでもこの同意を取り下げ（同意の撤回）、本剤による治療を中止することができます。その場合も、その他の治療において不利益を受けることはありません。同意を取り下げる場合には、担当の医師、看護師又は薬剤師にお知らせください。

本剤による治療を受けた際に、もし何らかの異常を感じた場合には担当の医師、看護師又は薬剤師にお知らせください。あなたからの情報は医師、看護師、薬剤師を通じて国や製薬企業に提供され、有効性や安全性を評価するためのほか、適正使用の実態を把握するために使用されることがあります。

同意書

患者又は代諾者控え用

私又は代諾者は、担当医師から下記の事項について十分に説明を受け納得いたしました。
(同意される項目(□)にチェック(✓)を記入してください。本剤による治療について不明なこと、確認したいこと、相談したいことがある場合には、同意の有無にかかわらず、担当の医師に相談してください。)

記

□本剤について

- ・本剤が特例承認により承認されたこと
- ・本剤の承認時点においては、本剤を用いた治療についてのデータは収集中であり、データが収集された後に有効性や安全性が改めて評価される予定であること
- ・本剤の効果
- ・本剤の服用方法、薬が残ってしまった場合でも他の人に譲らないこと
- ・予想される副作用
- ・本剤に関して得られている情報は限られており、まだ知られていない副作用やリスクがあるかもしれないこと

□女性の場合は以下についてチェックしてください

- ・動物試験で催奇形性などが認められており妊娠中に服用することで胎児奇形を起こす可能性があること
- ・妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性での使用はできないこと
- ・妊娠する可能性のある女性は、本剤の服用中および服用終了後4日間は適切な避妊をすること

□同意及び情報提供に関する特記事項

- ・本剤での治療を受けるかどうかは、自由意思で決めることができ、治療は断っても不利益になることはないこと
- ・同意した後いつでも同意を撤回できること、また、同意を撤回しても治療に不利益になることはないこと
- ・私の情報が医師、看護師、薬剤師を通じて国や製薬企業に提供され、有効性や安全性を評価するためや適正使用の実態を把握するために使用されることがあること

(自ら・本人に代わり) ラゲブリオ®カプセル 200mg による治療を受けることに同意いたします。

患者：(自署又は代筆)

氏名 _____ 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

住所 _____

※患者本人の自署及び同意が困難な場合は、代諾者が患者本人の氏名を記入の上、代諾者の署名をお願いいたします。

代諾者：(自署) 本人との関係又は続柄 _____

氏名 _____ 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

住所 _____

※同意取得日時時点で患者本人が未成年の場合、患者本人の署名に加え、代諾者の署名をお願いいたします。

- 患者又は代諾者の方は同意説明文書及び同意書の控えをお受け取りください。

担当医師記入欄

本剤について上記の患者又は代諾者に説明しました。

担当医師氏名：(自署)

担当医師氏名 _____ 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

医療機関名 _____ TEL _____

同意書

医療機関控え用

私又は代諾者は、担当医師から下記の事項について十分に説明を受け納得いたしました。
(同意される項目(□)にチェック(✓)を記入してください。本剤による治療について不明なこと、確認したいこと、相談したいことがある場合には、同意の有無にかかわらず、担当の医師に相談してください。)

記

□本剤について

- ・本剤が特例承認により承認されたこと
- ・本剤の承認時点においては、本剤を用いた治療についてのデータは収集中であり、データが収集された後に有効性や安全性が改めて評価される予定であること
- ・本剤の効果
- ・本剤の服用方法、薬が残ってしまった場合でも他の人に譲らないこと
- ・予想される副作用
- ・本剤に関して得られている情報は限られており、まだ知られていない副作用やリスクがあるかもしれないこと

□女性の場合は以下についてチェックしてください

- ・動物試験で催奇形性などが認められており妊娠中に服用することで胎児奇形を起こす可能性があること
- ・妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性での使用はできないこと
- ・妊娠する可能性のある女性は、本剤の服用中および服用終了後4日間は適切な避妊をすること

□同意及び情報提供に関する特記事項

- ・本剤での治療を受けるかどうかは、自由意思で決めることができ、治療は断っても不利益になることはないこと
- ・同意した後いつでも同意を撤回できること、また、同意を撤回しても治療に不利益になることはないこと
- ・私の情報が医師、看護師、薬剤師を通じて国や製薬企業に提供され、有効性や安全性を評価するためや適正使用の実態を把握するために使用されることがあること

(自ら・本人に代わり) ラゲブリオ®カプセル 200mg による治療を受けることに同意いたします。

患者：(自署又は代筆)

氏名 _____ 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

住所 _____

※患者本人の自署及び同意が困難な場合は、代諾者が患者本人の氏名を記入の上、代諾者の署名をお願いいたします。

代諾者：(自署) 本人との関係又は続柄 _____

氏名 _____ 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

住所 _____

※同意取得日時時点で患者本人が未成年の場合、患者本人の署名に加え、代諾者の署名をお願いいたします。

- 患者又は代諾者の方は同意説明文書及び同意書の控えをお受け取りください。

担当医師記入欄

本剤について上記の患者又は代諾者に説明しました。

担当医師氏名：(自署)

担当医師氏名 _____ 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

医療機関名 _____ TEL _____

※本同意書は適切に保管する。

ラゲブリオ®カプセル200mgによる治療を受ける 患者さん・そのご家族の方へ

● 新型コロナウイルス感染症とは

- 新型コロナウイルス感染症は、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)というウイルスによって引き起こされます。
- 新型コロナウイルス感染症は、ウイルスに感染している他の人と接触することで感染することがあります。多くの患者さんで発熱、呼吸器症状(咳、のどの痛みなど)、頭痛、倦怠感、味覚障害などがみられます。軽症の患者さんではほとんど症状が無い方もいますが、中等症や重症の患者さんでは肺炎がみられ、息切れが生じ、酸素投与や人工呼吸器が必要になる場合もあります。特に、心臓の病気、肺の病気、糖尿病などの重度で長期間にわたる持病のある方及び高齢者の方は、新型コロナウイルス感染症で入院するリスクが高いと考えられています。

● この薬の効果について

この薬は、新型コロナウイルス感染症の治療薬です。

新型コロナウイルス感染症に対する有効性や安全性を確認するために臨床試験が行われ、その速報値において有効性が報告されています。

● この薬の服用前に必ず担当の医師、看護師又は薬剤師に伝えること

以下の患者さんは、治療を行う前に、必ず担当の医師、看護師又は薬剤師にお知らせください。

- 妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性又は妊娠する可能性のある女性
- 授乳中の女性、又は授乳を予定している女性
- アレルギーのある方
- 重篤な病気のある方
- 何らかの薬(処方薬、市販薬、ビタミン剤、漢方薬など)を使用している方

● この薬の服用方法

- 1日2回(1回4カプセル)、5日間服用してください。
- 食事の有無にかかわらず服用できます。
- 決して2回分を1度に飲まないでください。飲み忘れに気が付いた場合には、1回分を飲んでください。ただし、次の飲む時間が近い場合は、1回飛ばして次の時間に1回分を飲んでください。
- 万が一、薬が残ってしまった場合でも、絶対に他の人に譲らないでください。
 - ・症状が良くなった場合でも5日間飲み切ってください。
 - ・副作用等で中止する場合には、医師、看護師又は薬剤師に相談してください。

● 妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性

この薬は、動物実験で、催奇形性などが認められており、妊娠中に服用することで、胎児奇形を起こす可能性があります。この薬の有効成分であるモルヌピラビルを投与した動物の胎児で有害な影響がみられました。

- 妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性での使用はできません。
- 妊娠する可能性のある女性は、この薬を服用中及び服用終了後4日間は適切な避妊を行ってください。
- この薬を服用中又は服用終了後4日間までに妊娠した、あるいは妊娠していることがわかった場合は、直ちに担当の医師、看護師又は薬剤師にご相談ください。

● 予想される副作用

この薬の安全性に関して得られている情報は限られますが、これまでによくみられている副作用は、次のとおりです。

<ul style="list-style-type: none">● 下痢● 吐き気● 嘔吐● 浮動性めまい(ふわふわする感覚)● 頭痛	<ul style="list-style-type: none">● 発疹● 蕁麻疹(じんましん)● 中毒性皮疹 (体の両側にみられる大小の赤い斑点状の発疹等)
---	---

お願い :まだ知られていない副作用やリスクがあるかもしれません。これまでに報告されていない症状・疾患が現れる可能性もありますので、異常を感じた場合には、担当の医師、看護師又は薬剤師にご相談ください。

以上