2026 年 7 月改訂（第 13 版）

日本標準商品分類番号
87625

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗ウイルス剤

モルヌピラビル錠

ラゲブリオ®錠400mg

モルヌピラビルカプセル

ラゲブリオ®カプセル200mg

LAGEVRIO® Tablets 400mg, Capsules 200mg

剤形	ラゲブリオ®錠 400 mg　：フィルムコーティング錠 ラゲブリオ®カプセル 200 mg：硬カプセル剤
製剤の規制区分	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
規格・含量	ラゲブリオ®錠 400 mg　：1 錠中にモルヌピラビル 400 mg を含有 ラゲブリオ®カプセル 200 mg：1 カプセル中にモルヌピラビル 200 mg を含有
一般名	和名：モルヌピラビル（JAN） 洋名：Molnupiravir（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	ラゲブリオ®錠 400 mg 製造販売承認年月日：2025 年 3 月 5 日 薬価基準収載年月日：2025 年 5 月 21 日 販売開始年月日：2025 年 5 月 21 日 ラゲブリオ®カプセル 200 mg 製造販売承認年月日：2021 年 12 月 24 日 薬価基準収載年月日：2022 年 8 月 18 日 販売開始年月日：2021 年 12 月 25 日 （医療機関に供給を開始した年月日） 2022 年 9 月 16 日 （一般流通による供給を開始した年月日）
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：**MSD株式会社**
医薬情報担当者の連絡先	TEL.： FAX.：
問い合わせ窓口	MSD カスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 ＜受付時間＞ 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ　https://www.msdconnect.jp/

本 IF は 2025 年 10 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 1

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6. RMP の概要 4

Ⅱ．名称に関する項目 5

1. 販売名 5
2. 一般名 5
3. 構造式又は示性式 5
4. 分子式及び分子量 5
5. 化学名（命名法）又は本質 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 6

Ⅲ．有効成分に関する項目 7

1. 物理化学的性質 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法 8

Ⅳ．製剤に関する項目 9

1. 剤形 9
2. 製剤の組成 10
3. 添付溶解液の組成及び容量 10
4. 力価 10
5. 混入する可能性のある夾雑物 10
6. 製剤の各種条件下における安定性 10
7. 調製法及び溶解後の安定性 11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 11
9. 溶出性 11
10. 容器・包装 12
11. 別途提供される資材類 12
12. その他 12

Ⅴ．治療に関する項目 13

1. 効能又は効果 13
2. 効能又は効果に関連する注意 13
3. 用法及び用量 14
4. 用法及び用量に関連する注意 14
5. 臨床成績 15

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 35

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 35
2. 薬理作用 35

Ⅶ．薬物動態に関する項目 56

1. 血中濃度の推移 56
2. 薬物速度論的パラメータ 58
3. 母集団（ポピュレーション）解析 59
4. 吸収 61
5. 分布 61
6. 代謝 63
7. 排泄 64
8. トランスポーターに関する情報 64
9. 透析等による除去率 64
10. 特定の背景を有する患者 64
11. その他 65

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 . . 66

1. 警告内容とその理由 66
2. 禁忌内容とその理由 66
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 66
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 66
5. 重要な基本的注意とその理由 66
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 66
7. 相互作用 68
8. 副作用 68
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 70

10. 過量投与.....70
11. 適用上の注意.....70
12. その他の注意.....71
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 72
1. 薬理試験.....72
2. 毒性試験.....73
Ⅹ. 管理的事項に関する項目 81
1. 規制区分.....81
2. 有効期間.....81
3. 包装状態での貯法.....81
4. 取扱い上の注意.....81
5. 患者向け資材.....81
6. 同一成分・同効薬.....81
7. 国際誕生年月日.....81
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....82
9. 効能又は効果追加、用法及び用量
変更追加等の年月日及びその内容.....82
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容.....82
11. 再審査期間.....82
12. 投薬期間制限に関する情報.....82
13. 各種コード.....82
14. 保険給付上の注意.....82
ⅩⅠ. 文献..... 83
1. 引用文献.....83
2. その他の参考文献.....84
ⅩⅡ. 参考資料..... 85
1. 主な外国での発売状況.....85
2. 海外における臨床支援情報.....86
ⅩⅢ. 備考..... 91
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を
行うにあたっての参考情報.....91
2. その他の関連資料.....94

略号及び用語の定義

略語又は用語	定義	
APaT	All Participants as Treated	無作為化された治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
ARDS	Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群
b.i.d.	twice daily	1 日 2 回
BQL	Below quantitation limit	定量下限
CC_{50}	Half-maximal cytotoxicity concentration	50%細胞傷害濃度
CDC	(US) Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
cDNA	complementary DNA	相補的 DNA
CES	carboxylesterase	カルボキシルエステラーゼ
CHKV	Chikungunya virus	チクングニアウイルス
CNT	concentrative nucleoside transporter	ヌクレオシド取り込みトランスポーター
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPE	Cytopathic effect	細胞変性効果
CTP	Cytidine 5’-triphosphate	シチジン 5'-三リン酸
cytochrome P450	CYP	チトクロム P450
DBT	Mouse cell line derived from mouse brain tumor	マウス星細胞腫遅発性脳腫瘍細胞
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	Deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
EBOV	Ebola virus	エボラウイルス
EC_{50}	Half-maximal effective concentration	50%有効濃度
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
EEEV	Eastern equine encephalitis virus	東部ウマ脳炎ウイルス
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ENT	Equilibrative nucleoside transporter	ヌクレオシド取り込みトランスポーター
EOT	End of treatment	治療終了時
FDA	U.S. Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GFP	Green fluorescent protein	緑色蛍光蛋白質
HAE	Human airway epithelium	ヒト気道上皮
hBTEC	Human bronchial/tracheal epithelial cells	ヒト気管支／気管上皮細胞
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
IAV	Influenza A virus	A 型インフルエンザウイルス
IBV	Influenza B virus	B 型インフルエンザウイルス
IC_{50}	Half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IPCS	International Program on Chemical Safety	国際化学物質安全性計画
LOD	Lower limit of detection	検出限界
LUC	Luciferase	ルシフェラーゼ
mARC	Mitochondrial amidoxime reducing component	ミトコンドリアのアミドオキシム還元成分
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤・毒性化合物排出
MDCK	Madin-Darby Canine Kidney	イヌ腎臓尿細管上皮由来
MDR	Multidrug resistance	多剤耐性
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J	ICH 国際医薬用語集日本語版

略語又は用語	定義	
MERS	Middle East Respiratory Syndrome	中東呼吸器症候群
MERS-CoV	MERS-associated coronavirus	MERS 関連コロナウイルス
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency	英国医薬品・医療製品規制庁
MHV	Mouse hepatitis virus	マウス肝炎ウイルス
MOI	Multiplicity of infection	感染多重度
MOV	Molnupiravir	モルヌピラビル
NA	Not applicable	該当しない
NG	Nasogastric tube	経鼻胃管
NHC	*N*-hydroxycytidine	*N*-ヒドロキシシチジン
NHC-TP	*N*-hydroxycytidine 5’-triphosphate	*N*-ヒドロキシシチジン 5'-三リン酸
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
OG	Orogastric tube	経口胃管
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
pfu	Plaque-forming unit	プラーク形成単位
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PT	Preferred Terms	基本語
RNA	Ribonucleic Acid	リボ核酸
RT-PCR	Reverse transcriptase polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome	重症急性呼吸器症候群
SARS-CoV	SARS-associated coronavirus	SARS 関連コロナウイルス
SARS-CoV-2	SARS-associated coronavirus-2	SARS 関連コロナウイルス 2
SD	Standard deviation	標準偏差
SEM	Standard error of the mean	標準誤差
SI	Selectivity index	選択係数
SpO_2	Oxygen saturation	酸素飽和度
$TCID_{50}$	50% tissue culture infectious dose	50%組織培養感染量
TMPRSS2	Transmembrane protease, serine II	II 型膜貫通型セリンプロテアーゼ
UTP	Uridine 5’-triphosphate	ウリジン 5'-三リン酸
VEEV	Venezuelan equine encephalitis virus	ベネズエラウマ脳炎ウイルス
WHO	World health organization	世界保健機関

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

SARS 関連コロナウイルス（SARS-associated coronavirus：SARS-CoV）及び MERS 関連コロナウイルス（MERS-associated coronavirus：MERS-CoV）を含むコロナウイルスは、エンベロープを有する RNA ウイルスであり、主にヒト及び動物の呼吸器系等を標的とする[1)]。新型のコロナウイルスである SARS 関連コロナウイルス 2（SARS-associated coronavirus-2：SARS-CoV-2）によって引き起こされる感染症は、2019 年 12 月に中国で初めて報告され、その後他の地域へと急速に広がり、2020 年 3 月 11 日に世界保健機関（World health organization：WHO）により世界的なパンデミックと宣言され、SARS-CoV-2 による疾患は新型コロナウイルス感染症（Coronavirus disease 2019：COVID-19）と命名された。本邦においては、2020 年 1 月に初めて患者が報告され、2020 年 2 月 1 日に感染症法に基づく指定感染症及び検疫法に基づく検疫感染症に指定された。

SARS-CoV-2 はまず鼻咽頭などの上気道に感染すると考えられる。多くの患者は発症から 1 週間程度で治癒に向かうが、一部の患者では感染は下気道まで進展すると考えられ、さらに、急性呼吸窮迫症候群（Acute respiratory distress syndrome：ARDS）に移行する患者もある。合併症では、血栓塞栓症が COVID-19 の特徴の 1 つと考えられ、死因ともなりうる。重症の患者は高齢や肥満などのリスク因子を有することが多い。COVID-19 の症状は、神経学的合併症（虚血性及び出血性脳卒中など）、凝固亢進状態による血栓性合併症、胃腸障害、皮膚及び眼症状などの肺以外の症状にまで及ぶ[2),3),4),5)]。高齢及び基礎疾患は COVID-19 の重症化リスク因子であり、死亡例の大部分は、高齢又は 1 つ以上の基礎疾患を有する COVID-19 患者で認められている[6),7),8)]。

ラゲブリオ®（一般名：モルヌピラビル、以下、本剤）は米国の大学による非営利団体である Drug Innovation Ventures at Emory University（DRIVE）, LLC で創製されたリボヌクレオシドアナログであり、広域スペクトルを有する直接作用型抗ウイルス薬である *N*-ヒドロキシシチジン（*N*-hydroxycytidine：NHC）の 5'-イソ酪酸エステル化プロドラッグである。経口投与後、本剤は吸収の過程でエステラーゼにより加水分解され、NHC として全身循環に移行し細胞内に取り込まれた後、細胞内のリン酸化酵素により薬理活性を有する *N*-ヒドロキシシチジン 5'-三リン酸（*N*-hydroxycytidine 5’-triphosphate：NHC-TP）に変換され、ウイルス由来の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの競合的な代替基質となり、新生ウイルス RNA に取り込まれる。その結果、ウイルス複製の各サイクルに伴ってランダムな突然変異がウイルスゲノムに蓄積し、ウイルスにエラーカタストロフを誘導することによりウイルスの増殖を阻害する。

本剤は、経口剤のため点滴静注剤と比較し利便性が高く、SARS-CoV-2 のスパイク蛋白質上の変異の影響を受けない作用機序を有しており、SARS-CoV-2 に対する *in vitro* での活性、動物モデルにおけるコロナウイルスに対する有効性及び耐性ウイルスの発現が起こりにくいことが示されている。

本剤の SARS-CoV-2 を対象とした臨床開発は Ridgeback Biotherapeutics LP と Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA の提携によって 2020 年に開始され、重症化リスク因子を 1 つ以上有する軽症から中等症の SARS-CoV-2 による感染症の非入院患者を対象とした国際共同治験（MK-4482-002 試験）の中間解析結果等に基づき、2021 年 11 月 4 日に英国で医薬品・医療製品規制庁（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency：MHRA）の Conditional Marketing Authorisation を取得し、欧州では 2021 年 11 月 19 日に欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）により Regulation 726/2004 Article 5(3)に基づく肯定的な科学的見解が示された。米国では、2021 年 12 月 23 日に米国食品医薬品局（U.S. Food and Drug Administration：FDA）の Emergency Use Authorization を取得している。

本邦では、ラゲブリオ®カプセル 200 mg（以下、「ラゲブリオ®カプセル」）として医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づき、2021 年 12 月 24 日に「SARS-CoV-2 による感染症」を効能又は効果とする特例承認を取得した。その後、医薬薬審発 0222 第 1 号（令和 6 年 2 月 22 日付）「新型コロナウイルス感染症に係る特例承認を受けている医薬品について通常承認を受け

ようとする場合における申請の取扱いについて」に基づき、ラゲブリオ®カプセルは 2025 年 2 月に通常承認を受けた。
ラゲブリオ®カプセルの承認された用法及び用量は、SARS-CoV-2 による感染症に対してモルヌピラビルとして 1 回 800 mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与であり、0 号サイズのカプセルを 1 回 4 カプセル服用する。患者の服薬時の負担軽減を目的としてモルヌピラビルを 400 mg 含有する錠剤（ラゲブリオ®錠 400 mg（以下、「ラゲブリオ®錠」））が開発された。ラゲブリオ®錠 1 錠とラゲブリオ®カプセル 2 カプセルが生物学的に同等であることが生物学的同等性試験によって確認され、ラゲブリオ®錠はラゲブリオ®カプセルの剤形追加として 2025 年 3 月 5 日に承認された。

2. 製品の治療学的特性

- エラーカタストロフの誘導により抗ウイルス作用を示す、SARS-CoV-2 による感染症（新型コロナウイルス感染症）に対する国内で初めて承認された経口抗ウイルス剤である。（「Ⅵ．2. 薬効薬理に関する項目」の項参照）
- SARS-CoV-2 の変異株※に対しても従来株同様の抗ウイルス作用が認められた（*in vitro*）。（「Ⅵ．2. 薬効薬理に関する項目」の項参照）
  ※：電子添文 18.2 項に記載されている変異株：alpha 株（B.1.1.7 系統）、beta 株（B.1.351 系統）、gamma 株（P.1 系統）、delta 株（B.1.617.2 系統）、lambda 株（C.37 系統）、mu 株（B.1.621 系統）並びに omicron 株（B.1.1.529/BA.1、BA.1.1、BA.2、BA.4、BA.4.6、BA.5、BQ.1.1、XBB.1、XBB.1.5 及び XBB.1.16 系統）
- 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、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。（「Ⅶ．6．代謝」の項参照））
  - 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く、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い（*in vitro*）。
- 軽症から中等症の SARS-CoV-2 による感染症の非入院患者を対象とした国際共同試験（MK-4482-002／MOVe-OUT 第Ⅲ相パート）の中間解析で、主要な解析である中間解析では、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が認められた被験者の割合は本剤群 7.3%（28/385 例）、プラセボ群 14.1%（53/377 例）、プラセボとの差は-6.8%（95%信頼区間：-11.3, -2.4）と有意差が認められた（片側 P 値：0.0012、有意水準：片側 0.0092）。（「Ⅴ．治療に関する項目」の項参照）
- 主な副作用（発現割合 1%以上）は、下痢、悪心、浮動性めまいである。
  重大な副作用としてアナフィラキシー（頻度不明）が報告されている。（「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

ラゲブリオ®錠：ラゲブリオ®カプセルより小型化及び服用数量の減少を可能にした製剤である。（「Ⅰ．1. 開発の経緯」、「Ⅳ．製剤に関する項目」の項参照）
ラゲブリオ®カプセル：該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	有	「Ⅰ．6．RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材： ラゲブリオ®「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」に関するお願い https://www.msdconnect.jp/lagevrio_pregnant/ ・患者向け資材： ラゲブリオ®を処方された妊娠する可能性のある女性とご家族のみなさまへ https://www.msdconnect.jp/lagevrio_pregnant_patient/ （「Ⅰ．6．RMP の概要」「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	・「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について」（令和 8 年（2026 年）3 月 5 日 保医発 0305 第 10 号） （「Ⅹ．14．保険給付上の注意」の項参照）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

注） 承認条件「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。」及び

承認条件「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」の削除：

特例承認時に提出が猶予された資料を提出し、令和 5 年（2023 年）4 月 24 日付け事務連絡にて当該承認条件の解除が了承されたため、2023 年 4 月改訂電子添文（第 6 版）より削除した。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・過敏症（アナフィラキシーを含む）	・催奇形性	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

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
追加の医薬品安全性監視活動 なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材（ラゲブリオ®「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」に関するお願い）の作成と提供 ・患者向け資材（ラゲブリオ®を処方された妊娠する可能性のある女性とご家族のみなさまへ）の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和　　名

ラゲブリオ®錠 400 mg
ラゲブリオ®カプセル 200 mg

(2) 洋　　名

LAGEVRIO® Tablets 400 mg
LAGEVRIO® Capsules 200 mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

モルヌピラビル（JAN）

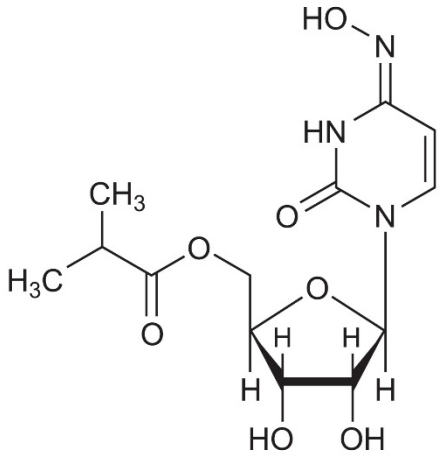
(2) 洋名（命名法）

Molnupiravir（JAN）

(3) ステム（stem）

抗ウイルス剤　-vir

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{13}H_{19}N_3O_7$
分子量：329.31

5. 化学名（命名法）又は本質

{(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（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

モルヌピラビル

開発記号：MK-4482、EIDD-2801

＜参考＞

NHC

開発記号：EIDD-1931

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である

(2) 溶解性

溶媒	溶解度（mg/mL）	溶解性 （日局通則に基づく）
水	39.7	やや溶けやすい
酢酸エチル	3.9	溶けにくい
アセトニトリル	9.0	溶けにくい
tert-ブチルメチルエーテル	0.8	極めて溶けにくい
2-プロパノール	10.0	溶けにくい
メタノール	＞100	溶けやすい
ヘプタン	＜0.0005	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない（25ºC、相対湿度 95%）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

162.0ºC

(5) 酸塩基解離定数

pKa：2.2、10.2、12.0

(6) 分配係数

log D（pH 7）：0.46

(7) その他の主な示性値

pH：5.8（モルヌピラビルの飽和水溶液）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*	25ºC/60% RH	低密度ポリエチレン（二重）／高密度ポリエチレンドラム	24 カ月	規格内
加速試験*	40ºC/75% RH	低密度ポリエチレン（二重）／高密度ポリエチレンドラム	6 カ月	規格内
光安定性試験	120 万 lux・hr 以上の総照度及び 200 W・h/m^2 以上の総近紫外放射エネルギー	無包装	—	分解は認められなかった

*測定項目：性状、定量、類縁物質、水分含量、光学純度

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験　赤外吸収スペクトル測定法

定量法　液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

ラゲブリオ®錠 400 mg：フィルムコーティング錠
ラゲブリオ®カプセル 200 mg：硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		ラゲブリオ®錠 400 mg
剤形・色調		フィルムコーティング錠、楕円形、赤茶色
識別コード		771
外形	表面	
	裏面	
	側面	
大きさ		長径：13.4 mm 短径：8.2 mm 厚さ：5.9 mm
質量		624.1 mg

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

(3) 識別コード

（「Ⅳ．1．(2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ラゲブリオ®錠 400 mg
有効成分	モルヌピラビル
分量	モルヌピラビルとして 400 mg
添加剤	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、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、炭酸カルシウム、トリアセチン、三二酸化鉄、カルナウバロウ

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
分量	モルヌピラビルとして 200 mg
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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程由来不純物である。
製剤の安定性試験において、製剤由来の分解生成物は認められていない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

ラゲブリオ®錠 400 mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25ºC/60% RH	高密度ポリエチレンボトル	24 カ月（継続中）	規格内
加速試験	40ºC/75% RH	高密度ポリエチレンボトル	6 カ月	規格内
光安定性試験	120 万 lux・hr 以上の総照度及び 200 W・h/m^2 以上の総近紫外放射エネルギー	無包装	―	規格内
無包装安定性試験	25ºC/60% RH	無包装	30 日	規格内

測定項目：性状、定量、分解生成物、溶出性、崩壊性、水分活性、水分、錠剤硬度

ラゲブリオ®カプセル 200 mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25ºC/60% RH	高密度ポリエチレンボトル	36 カ月	規格内
加速試験	40ºC/75% RH	高密度ポリエチレンボトル	6 カ月	規格内
光安定性試験	120 万 lux・hr 以上の総照度及び 200 W・h/m^2 以上の総近紫外放射エネルギー	無包装	―	規格内
無包装安定性試験	40ºC/75% RH	無包装	90 日	規格内

測定項目：性状、定量、分解生成物、溶出性、水分

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

ラゲブリオ®錠 400 mg
溶出試験法
条件：回転バスケット法
結果：規格に適合する

ラゲブリオ®カプセル 200 mg
溶出試験法
条件：パドル法
結果：規格に適合する

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

ボトルは誤開封を防ぐ仕組みとしている。開けるには、ボトルキャップをしっかり下方向に押しながら左（反時計回り）に回す。

＜参考＞
ラゲブリオ®のボトルキャップの開け方（動画）
https://www.msd.co.jp/healthcare/medicine-product-list/lagevrio-how-to-open/
ラゲブリオ®を服用する患者さん、ご家族向け小冊子
https://www.msdconnect.jp/lagevrio-dosing-guide/



(2) 包装

〈ラゲブリオ®錠 400 mg〉
20 錠［瓶、バラ］

〈ラゲブリオ®カプセル 200 mg〉
40 カプセル［瓶、バラ］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ボトル：高密度ポリエチレン（HDPE）
キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

SARS-CoV-2 による感染症

2. 効能又は効果に関連する注意

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。［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。

（解説）

5.1 無作為割付け前 5 日以内に SARS-CoV-2 による感染症の最初の症状を発現し、臨床検査で感染が確認された成人の非入院患者を対象にモルヌピラビルを投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価する無作為化、プラセボ対照、多施設共同、二重盲検、第Ⅱ／Ⅲ相試験である MK-4482-002（MOVe-OUT）試験第Ⅲ相パート（パート 2）でモルヌピラビル 800 mg の有効性を検証した。臨床試験では主要評価項目である「Day 29 までに入院又は死亡した被験者の割合」を検討するため、パート 2 の対象被験者を、入院又は死亡に至るより重症化しやすい SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を 1 つ以上有する被験者とした。本試験は国際共同試験であることから、参加国間で共通する重症化リスク因子を設定するため、米国 Centers for Disease Control and Prevention（CDC）及び WHO のガイダンス[9),10)] に基づき既に明らかな因子のみに限定し、61 歳以上、活動性のがん、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患、肥満（BMI 30 kg/m^2 以上）、重篤な心疾患及び糖尿病と設定した。一方、実臨床下においては、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引きで示される重症化リスク因子や今後明らかになる重症化リスク因子も包括的に含め、該当する患者を投与の対象として含めることが臨床上重要と考えた。また、本剤は直接作用型の抗ウイルス剤であり、ウイルスに対する薬効は宿主側の背景因子に影響されるものではないことから、重症化リスク因子以外にも本剤のウイルス学的効果及び臨床的効果の意義、並びに個々の患者のベネフィット・リスクを医師が考慮し、本剤の投与が必要な患者に適切に投与されることができるように設定した。

5.2 MK-4482-001（MOVe-IN）試験は、無作為割付け前 10 日以内に SARS-CoV-2 による感染症の最初の症状を発現し、臨床検査で感染が確認された成人の入院患者を対象にモルヌピラビルを投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価する無作為化、プラセボ対照、多施設共同、二重盲検、第Ⅱ／Ⅲ相試験である。MK-4482-001 試験第Ⅱ相パート（パート 1）で、重症度の高い被験者を含む SARS-CoV-2 による感染症の入院患者に対して、モルヌピラビルの安全性上の懸念はないものの治療効果を示す明確なエビデンスは認められず、モルヌピラビルによる抗ウイルス治療は発症後早期に開始した場合に有益である可能性が示された。入院患者を対象とした MK-4482-001 試験では SARS-CoV-2 による感染症の疾患後期に無作為化される可能性が高いことから、MK-4482-001 試験の第Ⅲ相パートは開始しないこととなった。また、非入院患者を対象とした MK-4482-002 試験第Ⅲ相パート（パート 2）では重症度の高い SARS-CoV-2 による感染症の被験者を対象外とし、発症後より早期かつ SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を 1 つ以上有する被験者が対象となるよう第Ⅲ相パート（パート 2）の組入れ基準を規定した。これらのことから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした MK-4482-006 試験、MK-4482-002 試験第Ⅱ相及び第Ⅲ相パート（パート 1 及びパート 2）、並びに MK-4482-001 試験第Ⅱ相パート（パート 1）の結果から、本剤の高い抗ウイルス効果及び治療効果が示され、安全性及び忍容性が良好であったことから、本剤の用法及び用量を「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」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

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］

（解説）

本剤の作用機序（直接作用型の抗ウイルス剤）に基づくと、症状発現後より早期にウイルスの増殖を阻止することが有効であると考えられ、MK-4482-002 試験パート 2 では対象患者を無作為割付け前 5 日以内に SARS-CoV-2 による感染症の症状を発現した患者とし、有効性及び安全性が示された。一方、実臨床下では正確な発症日時を特定することは困難であると考えられることから、本項を設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈ラゲブリオ®錠〉

試験番号 国内/海外	概要	対象	試験 デザイン	投与方法・ 投与期間	申請に含まれた試験結果
評価資料					
第Ⅰ相 MK-4482-011 海外	薬物動態（生物学的同等性、食事の影響）、安全性及び忍容性の評価	健康成人 64 例	無作為化、3 期クロスオーバー、非盲検	本剤の 400 mg 錠× 1 又は 200 mg カプセル× 2 を経口投与	薬物動態、安全性

〈ラゲブリオ®カプセル〉

試験番号 国内/海外	概要	対象	試験 デザイン	投与方法・ 投与期間	申請に含まれた試験結果
評価資料					
第Ⅱ/Ⅲ相 MK-4482-002 (P002) MOVe-OUT 国際共同	有効性、安全性、ウイルス学的効果及び薬物動態の評価	第Ⅱ相（パート 1）：発症から 7 日以内の COVID-19 非入院患者 302 例 第Ⅲ相（パート 2）：発症から 5 日以内の COVID-19 非入院患者 中間解析 775 例（日本人：0 例） 最終解析 1433 例（日本人 8 例、うち本剤投与 5 例を含む）	無作為化、プラセボ対照、二重盲検	第Ⅱ相（パート 1）： 本剤 200 mg、400 mg、800 mg 又はプラセボを 12 時間ごとに 5 日間経口投与 第Ⅲ相（パート 2）： 本剤 800 mg 又はプラセボを 12 時間ごとに 5 日間経口投与	第Ⅱ相（パート 1） 安全性、有効性、ウイルス学的効果 第Ⅲ相（パート 2） 安全性、有効性、ウイルス学的効果
前期第Ⅱ相 MK-4482-006 (P006) EIDD-2801-2003 海外	安全性、忍容性及びウイルス学的効果の評価	発症から 7 日以内の COVID-19 非入院患者 204 例	無作為化、プラセボ対照、二重盲検	本剤 200 mg、400 mg、800 mg 又はプラセボを 12 時間ごとに 5 日間経口投与	安全性、有効性、ウイルス学的効果（最終結果）

試験番号 国内/海外	概要	対象	試験 デザイン	投与方法・ 投与期間	申請に含まれた試験結果
第Ⅰ相 MK-4482-004 (P004) EIDD-2801-1001 海外	単回及び反復投与した際の安全性、忍容性、及び薬物動態の評価	健康成人 Part 1：64 例 Part 2：10 例 Part 3：56 例	Part 1: 無作為化、プラセボ対照、二重盲検 Part 2: 無作為化、2 期クロスオーバー、非盲検 Part 3: 無作為化、プラセボ対照、二重盲検	Part 1: 本剤 50 mg、100 mg、200 mg、400 mg、600 mg、800 mg、1200 mg、1,600 mg 又はプラセボを単回経口投与 Part 2: 本剤 200 mg を単回経口投与 Part 3: 本剤 50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、600 mg、800 mg 又はプラセボを 12 時間ごとに 5.5 日間経口投与	安全性、薬物動態（最終報告）
第Ⅰ相 MK-4482-008 (P008) 国内	単回及び反復投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態の評価	日本人健康成人 65 例	無作為化、プラセボ対照、二重盲検	Part 1: 本剤 200 mg、400 mg、800 mg、1200 mg、1600 mg 又はプラセボを単回経口投与 Part 2: 本剤 400 mg、800 mg 又はプラセボを 12 時間ごとに 5.5 日間経口投与	安全性、薬物動態（最終報告）
参考資料					
第Ⅱ/Ⅲ相 MK-4482-001 (P001) MOVe-IN 海外	有効性、安全性、ウイルス学的効果及び薬物動態の評価	第Ⅱ相（パート 1）： 発症から 10 日以内の COVID-19 入院患者 293 例 第Ⅲ相（パート 2）：実施しなかった	無作為化、プラセボ対照、二重盲検	本剤 200 mg、400 mg、800 mg 又はプラセボを 12 時間ごとに 5 日間経口投与	安全性、有効性、ウイルス学的効果、薬物動態（中間解析結果）

試験番号 国内/海外	概要	対象	試験 デザイン	投与方法・ 投与期間	申請に含まれた試験結果
前期第Ⅱ相 MK-4482-007 (P007) 海外	安全性、忍容性及びウイルス学的効果の評価	COVID-19 入院患者 目標症例数：84 例	無作為化、プラセボ対照、二重盲検	Part 1: 本剤 200 mg、400 mg 又はプラセボを 12 時間ごとに 5 日間経口投与 Part 2: 本剤 400 mg 又はプラセボを 12 時間ごとに 5 日間経口投与 Part 3: 本剤 800 mg 又はプラセボを 12 時間ごとに 5 日間経口投与 Part 4 (optional): 本剤 800 mg まで又はプラセボを 12 時間ごとに 5 日間経口投与	予備的な安全性サマリ（盲検下）
第Ⅰ/Ⅱ相 MK-4482-005 (P005) AGILE-CST 2 海外	至適用量、安全性及び有効性の評価	COVID-19 非入院患者 目標症例数：180 例	第Ⅰ相：無作為化、標準治療対照、非盲検 第Ⅱ相：無作為化、プラセボ対照、盲検	第Ⅰ相： 本剤 300 mg、600 mg、800 mg 又はプラセボを 1 日 2 回計 10 回経口投与 第Ⅱ相： 本剤 800 mg を 1 日 2 回計 10 回経口投与	安全性サマリ（盲検下、中間報告）
第Ⅰ相 MK-4482-012 (P012) 海外	長期間反復投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態の評価	健康成人 32 例	無作為化、プラセボ対照、二重盲検	本剤 400 mg、600 mg、800 mg 又はプラセボを 12 時間ごとに 10.5 日間経口投与	安全性、薬物動態（最終報告）

※MK-4482-005 試験、MK-4482-007 試験は 2022 年 1 月時点で実施中であったため、安全性サマリについて盲検下で評価した。また、MK-4482-001 試験の第Ⅲ相試験パートは実施しなかった。

(2) 臨床薬理試験

1）海外第 I 相試験：単回及び反復投与（MK-4482-004 試験：外国人データ）[11)]
外国人健康成人（130 例）を対象としてモルヌピラビル若しくはプラセボを単回（モルヌピラビル*：50～1600 mg）又は 12 時間間隔で 5.5 日間反復（モルヌピラビル：50～800 mg）投与した際の安全性及び忍容性は概して良好であり、重篤な有害事象及び死亡はみられなかった。
モルヌピラビル 800 mg 反復投与群の 1 例が投与 4 日目に認められた非重篤な皮疹の副作用により治験薬投与を中止した。

*：モルヌピラビルのボトル入り粉末（ボトル入りの粉末製剤を水に溶解した用時調製の内服液、25 mg/mL）又はカプセル製剤

2）国内第 I 相試験：単回及び反復投与（MK-4482-008 試験）[12),13)]
日本人健康成人（65 例）を対象としてモルヌピラビルカプセル若しくはプラセボを単回（モルヌピラビル：200～1600 mg）又は 12 時間間隔で 5.5 日間反復（モルヌピラビル：400 及び 800 mg）投与した際の安全性及び忍容性は概して良好であり、重篤な有害事象及び死亡はみられなかった。
モルヌピラビル 800 mg 反復投与群の 1 例が、投与 4 日目に発現した中等度の中毒性皮疹の副作用により治験薬投与を中止した。この被験者は、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。

3）海外第 I 相試験：10.5 日間反復投与（MK-4482-012 試験：外国人データ）[14)]
外国人健康成人（32 例）を対象としてモルヌピラビルカプセル（400～800 mg）又はプラセボを 12 時間間隔で 10.5 日間反復投与した際の安全性及び忍容性は概して良好であり、重篤な有害事象、有害事象による投与中止及び死亡はみられなかった。

注）本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり。
4. 効能又は効果
SARS-CoV-2 による感染症
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 800 mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。

(3) 用量反応探索試験

①COVID-19 の非入院患者を対象とした海外前期第Ⅱ相試験（MK-4482-006 試験）：外国人データ [15)]

対象	18 歳以上の発症から 7 日以内の COVID-19 非入院患者 204 例
試験デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
目的	新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の 18 歳以上の成人非入院患者を対象に本剤 200 mg、400 mg 又は 800 mg を投与した際のウイルス学的効果及び安全性を検討する

主な 選択基準	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）[a)] 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 [a)] 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。
主な 除外基準	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 m^2 未満 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）を有する 8. 肝疾患の既往歴又は活動性の B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus：HBV）又は C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus：HCV）の現病を有する 9. CD4 が 200/mm^3 未満又はヌクレオシドアナログで治療中のヒト免疫不全ウイルス（human Immunodeficiency Virus：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
試験方法	Part 1 本剤 200 mg 群若しくはプラセボ群に 1：1 で無作為割付し、二重盲検下で 1 日 2 回、5 日間（計 10 回）経口投与した。 Part 2-9 本剤 400 mg 群若しくはプラセボ群（Part 2、3、4、8）、又は本剤 800 mg 群若しくはプラセボ群（Part 5、6、7、9）に 3：1 で無作為割付し、二重盲検下で 1 日 2 回、5 日間（計 10 回）経口投与した。 初回投与後 28 日間（Day 28 まで）フォローアップする。 試験期間中の併用禁止薬剤／療法は以下のとおり。 ・核酸アナログ治療薬 ・SARS-CoV-2 に対して活性がある可能性を有する薬剤／療法（レムデシビル、ロピナビル・リトナビル配合剤、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、回復期患者血漿等） ・SARS-CoV-2 に対するワクチン接種
解析対象 集団	MITT（modified intent-to-treat）：無作為化され、治験薬を 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 時点で得られた被験者集団 安全性解析対象集団：無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者集団

評価項目	〔有効性〕 主要評価項目 • SARS-CoV-2 RNA が陰性化するまでの期間 定義：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した。 〔安全性〕 • 有害事象、投与中止に至った有害事象等

【結果】

〔有効性〕

主要評価項目：SARS-CoV-2 RNA が陰性化するまでの期間

鼻咽頭ぬぐい液中のウイルス RNA が陰性化するまでの期間について、本剤 800 mg を投与された被験者（中央値：14 日）の方がプラセボを投与された被験者（中央値：15 日）と比べて短かった（P=0.0128）。

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）

	本剤 200 mg 群 23 例	本剤 400 mg 群 61 例	本剤 800 mg 群 53 例	本剤群 （合計） 137 例	プラセボ群 61 例
イベント数*	21 （91.3%）	48 （78.7%）	49 （92.5%）	118 （86.1%）	49 （80.3%）
中央値（日） （95%信頼区間）	22.0 （15.0, 28.0）	27.0 （15.0, 28.0）	14.0 （13.0, 14.0）	15.0 （14.0, 20.0）	15.0 （15.0, 27.0）
P 値**	0.5551	0.7270	0.0128	0.4216	

* 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し、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した。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した。

** ログランク検定

〔安全性〕

治験薬の曝露状況

本剤群（200 mg 群、400 mg 群及び 800 mg 群）の 140 例及びプラセボ群の 62 例が少なくとも 1 回の治験薬を投与され、安全性解析対象集団に含まれた。殆どの被験者（90.9%～100.0%）が治験実施計画書で定められた計 10 回の治験薬投与を受けた。

有害事象及び副作用

有害事象発現例数及び割合は本剤群（200 mg、400 mg 及び 800 mg）で 140 例中 42 例（30.0%）、プラセボ群で 62 例中 18 例（29.0%）、副作用発現例数及び割合は本剤群（200 mg、400 mg 及び 800 mg）で 140 例中 18 例（12.9%）、プラセボ群で 62 例中 8 例（12.9%）であった。本剤群又はプラセボ群で 5%以上に見られた有害事象は不眠（有害事象：本剤群 2.9%、プラセボ群 6.5%、副作用：本剤群 2.1% [200 mg 群 2 例、400 mg 群 1 例]、プラセボ群 4.8%[3 例]）であった。

重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡は認められなかった。

有害事象及び副作用の要約

	本剤 200 mg 群 23 例 発現割合 （%）	本剤 400 mg 群 62 例 発現割合 （%）	本剤 800 mg 群 55 例 発現割合 （%）	プラセボ群 62 例 発現割合 （%）
有害事象	11（47.8%）	20（32.3%）	11（20.0%）	18（29.0%）
副作用*	4（17.4%）	13（21.0%）	1（1.8%）	8（12.9%）
重篤な有害事象	0（0.0%）	2（3.2%）	4（5.4%）	4（5.4%）
重篤な副作用*	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
死亡	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
有害事象による投与中止	0（0.0%）	1（1.6%）	1（1.8%）	1（1.6%）
副作用*による投与中止	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
重篤な有害事象による投与中止	0（0.0%）	0（0.0%）	1（1.8%）	1（1.6%）
重篤な副作用*による投与中止	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）

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
*：治験担当医師により「因果関係あり」とされた有害事象を「副作用」とした。

②COVID-19 の非入院患者を対象とした国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験 第Ⅱ相パート（パート 1）：外国人データ）[16)]

対象	18 歳以上の発症から 7 日以内の COVID-19 非入院患者 302 例
試験デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
目的	新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の 18 歳以上の成人非入院患者を対象に本剤 200 mg、400 mg 又は 800 mg を投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価する
主な選択基準	1. SARS-CoV-2 陽性（無作為化前 7 日以内（注：7 日間の範囲に無作為割付け当日は含まない）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 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。 【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、SpO_2 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 ・SpO_2 が 93%超 [c)] ・SpO_2 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] 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 ・ 61 歳以上 ・ 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/m^2 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 [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（38.0ºC 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（extracorporeal membrane oxygenation） [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
主な 除外基準	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/1.73m^2 未満 3. 直近の HIV RNA 量が 50 copies/mL 超又は CD4 が 200 cell/mm^3 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/mm^3 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
試験方法	以下 4 群に 1：1：1：1 で無作為割付し、二重盲検下で経口投与した。無作為割付時に、症状発現から無作為割付け日までの期間（注：無作為割付け当日は含まない）（5 日間以下／5 日間超）、重症化リスク因子*の有無を層別因子として用いた。 ・本剤 200 mg 群：本剤 200 mg 1 錠と本剤のプラセボ 3 錠を 12 時間（±2 時間）間隔で 5 日間（計 10 回）投与 ・本剤 400 mg 群：本剤 200 mg 2 錠と本剤のプラセボ 2 錠を 12 時間（±2 時間）間隔で 5 日間（計 10 回）投与 ・本剤 800 mg 群：本剤 200 mg 4 錠を 12 時間（±2 時間）間隔で 5 日間（計 10 回）投与 ・プラセボ群：本剤のプラセボ 4 錠を 12 時間（±2 時間）間隔で 5 日間（計 10 回）投与

<table>
<tr><td></td><td>
*重症化リスク因子：年齢 61 歳以上、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/m^2 以上）、重篤な心疾患（心不全、冠動脈疾患又は心筋症）、鎌状赤血球症、糖尿病

無作為割付け後 28 日間（Day 29 まで）フォローアップする。さらに、治験薬最終投与後約 7 ヵ月の時点で被験者に連絡する。

試験期間中、以下の併用禁止薬剤／療法は、治験実施計画書に規定する期間使用しない。
<table>
<tr><td>COVID-19のワクチン</td><td>・SARS-CoV-2に対するワクチン接種は、無作為割付け前（投与時期にかかわらず）及び Day 29まで禁止される。</td></tr>
<tr><td>その他の COVID-19の治療薬／療法</td><td>・治験依頼者が指定した COVID-19の標準治療[a]（例：コルチコステロイド）は許容される（ただし、担当医師が必要だと判断した場合は、追加で安全性モニタリングを実施する）。
・各国／地域のガイドラインと治験依頼者が指定した標準治療に齟齬がある場合は、治験実施医療機関は治験依頼者と協議すること。
・治験依頼者が使用可能な COVID-19の標準治療と規定したものを除き、COVID-19の治療を目的とした治療薬／療法は無作為割付け以降 Day 29まで禁止される。なお、治験期間中に被験者が入院した場合は、COVID-19の治療を目的としたその他の治療薬／療法も許容される。
・COVID-19の徴候／症状のマネジメントのための支持療法（例えば解熱剤や抗炎症剤など）は使用可能である。</td></tr>
<tr><td>COVID-19以外の治験薬</td><td>COVID-19以外のすべての治験薬及び未承認の医療機器の使用は無作為割付け前30日以降、Day 29まで禁止される。</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>解析対象集団</td><td>MITT（modified intent-to-treat）：無作為に割り付けられたすべての被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与された被験者集団
APaT（All Participants as Treated）：無作為化された治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>〔有効性〕
<u>主要評価項目</u>
• Day 29 までに入院又は死亡した被験者の割合

〔安全性〕
• 有害事象、投与中止に至った有害事象等</td></tr>
</table>

【結果】

〔有効性〕

主要評価項目

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又は死亡が認められた被験者の割合は本剤 200 mg 投与群、400 mg 投与群、800 mg 投与群、プラセボ群でそれぞれ 1.4%、3.9%、4.1%、5.4%であった。

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（MITT 集団）

治療群	例数	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例数（%）		
			プラセボ群との差（95%信頼区間）*	P 値
本剤 200 mg 群	74 例	1（1.4%）	-4.1（-12.2、2.5）	0.1676
本剤 400 mg 群	77 例	3（3.9%）	-1.5（-9.9、6.2）	0.6668
本剤 800 mg 群	74 例	3（4.1%）	-1.3（-9.6、6.4）	0.7141
プラセボ群	74 例	4（5.4%）		
治療群間の比較			群間差（95%信頼区間）	P 値
本剤 400 mg vs. 本剤 200 mg			2.5（-3.9、9.8）	0.3351
本剤 800 mg vs. 本剤 200 mg			2.7（-3.7、10.1）	0.3121
本剤 800 mg vs. 本剤 400 mg			0.3（-7.3、8.3）	0.9342
*：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 Day29 時点の生存が不明な被験者は治療失敗とした。				

〔安全性〕

治験薬の曝露状況

本剤群（200 mg 群、400 mg 群及び 800 mg 群）の 225 例及びプラセボ群の 74 例が少なくとも 1 回の治験薬を投与され、APaT に含まれた。投与期間の平均値は 4.4 日～4.5 日であり、本剤群の 94.7%及びプラセボ群の 94.6%が 9 回又は 10 回の治験薬投与を受けた。

有害事象及び副作用

有害事象発現例数及び割合は本剤群（200 mg、400 mg 及び 800 mg）で 225 例中 73 例（32.4%）、プラセボ群で 74 例中 28 例（37.8%）、副作用発現例数及び割合は本剤群（200 mg、400 mg 及び 800 mg）で 225 例中 14 例（6.2%）、プラセボ群で 74 例中 5 例（6.8%）であった。主な副作用は下痢（本剤 200 mg 群 2 例（2.7%）、本剤 400 mg 群 2 例（2.6%）、本剤 800 mg 群 1 例（1.4%）、プラセボ群 2 例（2.7%））であった。

投与中止に至った副作用としてプラセボ群で下痢が 1 例認められた。

死亡例は、プラセボ群で 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

有害事象及び副作用の要約

	本剤 200 mg 群 74 例 発現割合（%）	本剤 400 mg 群 77 例 発現割合（%）	本剤 800 mg 群 74 例 発現割合（%）	プラセボ群 74 例 発現割合（%）
有害事象	25（33.8%）	19（24.7%）	29（39.2%）	28（37.8%）
副作用*	4（5.4%）	6（7.8%）	4（5.4%）	5（6.8%）
重篤な有害事象	1（1.4%）	3（3.9%）	4（5.4%）	4（5.4%）
重篤な副作用*	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
死亡	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	1（1.4%）
有害事象による投与中止	0（0.0%）	0（0.0%）	3（4.1%）	1（1.4%）
副作用*による投与中止	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	1（1.4%）
重篤な有害事象による投与中止	0（0.0%）	0（0.0%）	2（2.7%）	0（0.0%）
重篤な副作用*による投与中止	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
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 *：治験担当医師により「因果関係あり」とされた有害事象を「副作用」とした。				

注）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり。

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 800 mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①COVID-19 の非入院患者を対象とした国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験第Ⅲ相パート（パート 2））[17)]

対象	18 歳以上の発症から 5 日以内の COVID-19 非入院患者 中間解析 775 例（日本人：0 例） 無作為割り付けされた全例における補足的な解析 1,433 例（日本人：8 例、うち本剤投与 5 例を含む）
試験デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
目的	新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の成人非入院患者を対象に本剤を投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価する
主な選択基準	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 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。 【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、SpO_2 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 ・SpO_2 が 93%超 [c)] ・SpO_2 値に関わらず、SARS-CoV-2 による感染症のために 4 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)] 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 ・61 歳以上 ・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/m^2 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 [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（38.0ºC 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
主な 除外基準	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 m^2 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/mm^3 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

<table>
<tr><td></td><td>以下2群に1：1で無作為割付し、二重盲検下で経口投与した。無作為割付時に、症状発現から無作為割付け日までの期間（注：無作為割付け当日は含まない）（3日間以下／3日間超）を層別因子として用いた。
・本剤群：本剤800mgを12時間（±2 時間）間隔で5日間（計10回）投与
・プラセボ群：プラセボを12時間（±2 時間）間隔で5日間（計10回）投与

無作為割付け後 28 日間（Day 29 まで）フォローアップする。さらに、治験薬最終投与後約7ヵ月の時点で被験者に連絡する。

試験期間中、以下の併用禁止薬剤／療法は、治験実施計画書に規定する期間使用しない。
<table>
<tr><td>COVID-19のワクチン</td><td>・SARS-CoV-2に対するワクチン接種は、無作為割付け前（投与時期にかかわらず）及びDay 29まで禁止される。</td></tr>
<tr><td>COVID-19に対するモノクローナル抗体</td><td>・現在のSARS-CoV-2感染の治療のためのモノクローナル抗体の投与は、無作為割付け前及びDay 29まで禁止される。</td></tr>
<tr><td>その他のCOVID-19の治療薬／療法</td><td>・治験依頼者が指定したCOVID-19の標準治療[a]（例：コルチコステロイド）は許容される（注：日本で承認されている効能・効果及びその用法・用量について使用可能である）。ただし、担当医師が必要だと判断した場合は、追加で安全性モニタリングを実施する。
・治験依頼者が使用可能なCOVID-19の標準治療と規定したものを除き、COVID-19の治療を目的とした治療薬／療法は無作為割付け以降Day 29まで禁止される。なお、治験期間中に被験者が入院した場合は、COVID-19の治療を目的としたその他の治療薬／療法も許容される。
・COVID-19の徴候／症状のマネジメントのための支持療法（例えば解熱剤や抗炎症剤など）は使用可能である。</td></tr>
<tr><td>COVID-19以外の治験薬</td><td>COVID-19以外のすべての治験薬及び未承認の医療機器の使用は無作為割付け前30日以降、Day 29まで禁止される。</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>解析対象集団</td><td>MITT（modified intent-to-treat）：無作為に割り付けられたすべての被験者のうち、治験薬を1回以上投与された被験者集団
APaT（All Participants as Treated）：無作為化された治験薬を1回以上投与されたすべての被験者</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>〔有効性〕
<u>主要評価項目</u>
• Day 29 までに入院又は死亡した被験者の割合

定義：入院は、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。

<u>統計手法</u>
主要仮説である本剤のプラセボに対する優越性を評価するため、Day 29 までに入院又は死亡した被験者の割合について、層別 Miettinen and Nurminen の方法を用いて算出する。</td></tr>
</table>

	中間解析計画 中間解析 3（パート 2）：症例数再設定 パート 2 の予定登録例数の 30%以上かつ中間解析 4 より前の時点で Day 29 時点の主要評価項目の条件付き確率を評価し、パート 2 の症例数を増加するための症例数再設定を検討する。最終的な実施時期は組入れ状況に基づく。 中間解析 4（パート 2）：無益性／早期有効中止 本剤群及びプラセボ群を合わせて第Ⅲ相パートの約 775 例（組入れ被験者の約 50%）の被験者が Day 29 を完了した時点で Day 29 までの安全性及び有効性を解析する。本中間解析の目的は、無益性による早期の治験中止を考慮すること、及び有効性で好ましい結果が得られた場合に早期の承認申請の可能性を検討することである。 ※本試験において、中間解析 3 及び 4（以下、「中間解析」）は同時に実施された。当該中間解析において早期の有効性の基準を満たしたことから、外部データモニタリング委員会により本剤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。第Ⅲ相パート（パート 2）の予定組入れ被験者数の合計は約 1550 例であったが、早期終了となったため、第Ⅲ相パート（パート 2）の全体集団には、1433 例［中間解析時点の 775 例及び中間解析後に組み入れられた追加の 658 例］が含まれた。 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。無作為化されたすべての被験者について補足的な解析を実施した。 副次評価項目 • Day 29 までにおける特定の COVID-19 の徴候／症状（患者報告）の持続的な回復又は改善までの期間及び悪化までの期間 • Day 3、Day 5（End of treatment：EOT）、Day 10、Day 15 及び Day 29 時点の WHO 11-point ordinal scale の改善のオッズ 主な探索的評価項目 • 感染性 SARS-CoV-2 が検出されなかった被験者の割合 • 急性期治療のための来院、又は COVID-19 関連の急性期治療のための来院の割合 定義：急性期治療のための来院は、無作為割付け以降 Day 29 までに、何らかの入院（COVID-19 パンデミック時のニーズに対応するために作られた救急救命室又は施設を含む、病院又は類似の急性期治療施設において、滞在時間にかかわらず入院した場合）、救急救命室への来院又はその他の急性期治療のための来院（緊急治療のための来院及び急性期治療を要する場合の医療提供者を伴う来院を含む）が発生した場合と定義した。 〔安全性〕 有害事象、投与中止に至った有害事象等

【結果】

〔有効性〕

主要評価項目

中間解析時点の 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又は死亡が認められた被験者の割合は、本剤群 7.3%、プラセボ群 14.1%、プラセボとの差は- 6.8%（95%信頼区間：-11.3, -2.4）、相対的リスク低下は約 50%であった。

中間解析の主要評価項目の結果（MITT 集団）

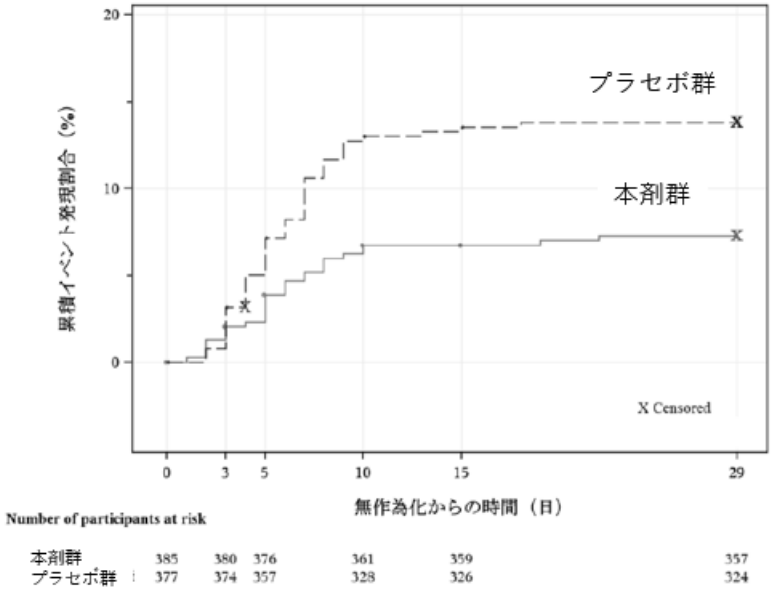
	本剤800 mg 群 （385例） 例数（%）	プラセボ群 （377例） 例数（%）	割合の群間差† （95%信頼区間）	P 値†‡
無作為化29日目までの理由を問わないすべての入院又は死亡	28 （7.3%）	53 （14.1%）	-6.8 （-11.3, -2.4）	0.0012
入院	28 （7.3%）	52 （13.8%）		
死亡	0 （0%）	8 （2.1%）		
不明‖	0 （0%）	1 （0.3%）		

† 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（γ＝－1）の消費関数を用いた（有意水準片側 0.0092）。

‡ 片側 P 値。

‖ 無作為化 29 日目の生存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。



主要評価項目の累積イベント発現割合（MITT 集団）

＜全例における補足的な解析＞
無作為化されたすべての被験者（1,433 例）を対象として補足的な解析を実施したところ、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は本剤群 6.8%、プラセボ群 9.7%、プラセボとの差は- 3.0%（95%信頼区間：-5.9, -0.1）、相対的リスク低下は約 30%であった。

全例における補足的な解析の主要評価項目の結果（MITT 集団）

	本剤800 mg 群 （709例） 例数（%）	プラセボ群 （699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	48 （6.8%）	68 （9.7%）	- 3.0 (-5.9, -0.1)	0.0218
入院	48 （6.8%）	67 （9.6%）		
死亡	1 （0.1%）	9 （1.3%）		
不明‖	0 （0%）	1 （0.1%）		

† SARS-CoV-2 による感染症の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。

‡ 片側 P 値。

‖ 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。

副次評価項目

・Day 29 までにおける特定の COVID-19 の徴候／症状（患者報告）の持続的な回復又は改善までの期間及び悪化までの期間（MITT 集団：全例における解析）

COVID-19 の徴候及び症状（患者報告）のほとんどで、持続的な回復又は改善の可能性はプラセボの投与を受けた被験者よりも本剤投与を受けた被験者で高かった。また、COVID-19 の徴候及び症状（患者報告）のほとんどで、進行（悪化）の可能性は、プラセボの投与を受けた被験者よりも本剤投与を受けた被験者で低かった。

・Day 3、Day 5（EOT）、Day 10、Day 15 及び Day 29 時点の WHO 11-point ordinal scale の改善のオッズ（MITT 集団：全例における解析）

WHO 11-point ordinal scale による不良な転帰を示す被験者の割合は、プラセボ群よりも本剤群で低く、Day 10 及び Day 15 時の差が最も大きかった。WHO 11-point ordinal scale をカテゴリー別［0（感染していない）、1～3（歩行可能、軽症）、4～5（入院、中等症）、6～9（入院、重症）、10（死亡）］に分類すると、Day 10 時の転帰改善のオッズは、プラセボ群よりも本剤群で 1.58 倍高かった。

主な探索的評価項目

・感染性 SARS-CoV-2 が検出されなかった被験者の割合（MITT 集団：全例における解析）

ベースライン時に感染性ウイルスが検出可能であった被験者の割合は本剤群［14.3%（96/671 例）］とプラセボ群［14.5%（97/670 例）］で同程度であった。感染性ウイルスが Day 3、Day 5（EOT）及び Day 10 時に検出された被験者は、プラセボ群ではそれぞれ 4.7%（30/643 例）、1.0%（6/616 例）及び 0.2%（1/582 例）であったのに対し、本剤群ではそれぞれ 0.5%（3/637 例）、0.0%（0/623 例）及び 0.2%（1/583 例）であった。本剤群又はプラセボ群の被験者検体では、Day 15 又は Day 29 時に感染性ウイルスが検出されることはなかった。

注：Day 10 時に感染性ウイルスが検出された本剤群の 1 例は、当初、ベースライン時には COVID-19 ではなく症候性のヒトメタニューモウイルス感染が疑われ（Day 1 に SARS-CoV-2 PCR では検出されず、ヒトメタニューモウイルスの検査陽性）、その後新たに SARS-CoV-2 感染を発症し、Day 10 時に高ウイルス量かつ感染性ウイルスが検出された。

ベースライン時に感染性ウイルスが検出された被験者のうち、本剤群では Day 3 以降に感染性ウイルスが検出された被験者はいなかったが、プラセボ群では Day 3［20.8%（20/96 例）］及び Day 5（EOT）［2.2%（2/89 例）］時に感染性ウイルスが検出された。

・急性期治療のための来院、又は COVID-19 関連の急性期治療のための来院の割合（MITT 集団：全例における解析）

Day 29 までに急性期治療のための来院［本剤群：7.2%（51/709 例）、プラセボ群：10.6%（74/699 例）］又は COVID-19 に関連する急性期治療のための来院［本剤群：6.6%（47/709 例）、プラセボ群：10.0%（70/699 例）］を実施した被験者の割合は、本剤群の方がプラセボ群より低かった。

〔安全性〕（全例における解析）

治験薬の曝露状況

本剤群の 710 例及びプラセボ群の 701 例が少なくとも 1 回の治験薬を投与され、APaT に含まれた。投与期間の平均値は両群とも 4.4 日であり、本剤群の 95.2%及びプラセボ群の 94.6%が 9 回又は 10 回の治験薬投与を受けた。

有害事象及び副作用

有害事象発現例数及び割合は本剤群で 710 例中 216 例（30.4%）、プラセボ群で 701 例中 231 例（33.0%）、副作用発現例数及び割合は本剤群で 710 例中 57 例（8.0%）、プラセボ群で 701 例中 59 例（8.4%）であった。主な副作用は下痢（本剤群 12 例（1.7%）、プラセボ群 15 例（2.1%））、悪心（本剤群 10 例（1.4%）、プラセボ群 5 例（0.7%）及び浮動性めまい（本剤群 7 例（1.0%）、プラセボ群 5 例（0.7%））であった。

重篤な副作用としてプラセボ群で膵炎が 1 例認められた。

投与中止に至った副作用は、本剤群で 4 例 7 件（霧視、悪心、嘔吐、疲労、浮動性めまい、頭痛、蕁麻疹各 1 件）、プラセボ群で 3 例 6 件（上腹部痛、下痢各 2 件、胸部不快感、不眠症各 1 件）であった。

死亡例は、本剤群で 2 例、プラセボ群で 12 例に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

有害事象及び副作用の要約

	本剤群 710 例 発現割合（%）	プラセボ群 701 例 発現割合（%）
有害事象	216（30.4%）	231（33.0%）
副作用*	57（8.0%）	59（8.4%）
重篤な有害事象	49（6.9%）	67（9.6%）
重篤な副作用*	0（0.0%）	1（0.1%）
死亡	2（0.3%）	12（1.7%）
有害事象による投与中止	10（1.4%）	20（2.9%）
副作用*による投与中止	4（0.6%）	3（0.4%）
重篤な有害事象による投与中止	5（0.7%）	13（1.9%）
重篤な副作用*による投与中止	0（0.0%）	0（0.0%）

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
*：治験担当医師により「因果関係あり」とされた有害事象を「副作用」とした。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

1）COVID-19 の入院患者を対象とした海外第Ⅱ／Ⅲ相試験 [18)]

無作為割付け前 10 日以内に COVID-19 の症状を発現し、臨床検査で感染が確認された 18 歳以上の COVID-19 の入院患者を対象に、本剤（200 mg、400 mg、800 mg）又はプラセボを 12 時間ごとに 1 日 2 回 5 日間（計 10 回）投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価する無作為化プラセボ対照二重盲検第Ⅱ／Ⅲ相試験の第Ⅱ相試験パート（パート 1）を実施した。

主要評価項目である無作為割付けから Day 29 までの持続的な回復（Day 29 まで被験者が生存しかつ入院していない状態又は生存しかつ医学的に退院可能な状態）に至るまでの期間の中央値は各投与群で 9 日間、Day 29 での回復率は 82%～85%であり、治療効果を示す明確なエビデンスは認められなかった。

抗ウイルス療法は、疾患経過の早期に開始した場合に有益である可能性が最も高いことが示唆されている。入院患者は COVID-19 の疾患後期に無作為化される可能性が高いことから、MK-4482-001 試験第Ⅲ相パート（パート 2）は実施しなかった。

副作用発現例数及び割合は本剤群（200 mg、400 mg 及び 800 mg）で 218 例中 24 例（11.0%）、プラセボ群で 75 例中 16 例（21.3%）であった。主な副作用（2%以上）は ALT 増加（本剤群 5 例（2.3%）[200 mg 群 2 例（2.7%）、400 mg 群 2 例（2.7%）、800 mg 群 1 例（1.4%）]、プラセボ群 3 例（4.0%））、AST 増加（本剤群 3 例（1.4%）（200 mg 群 1 例（1.4%）、400 mg 群 2 例（2.7%）、800 mg 群 0 例（0.0%））、プラセボ群 2 例（2.7%））、及び下痢（本剤群 1 例（0.5%）（200 mg 群 0 例（0.0%）、400 mg 群 1 例（1.4%）、800 mg 群 0 例（0.0%））、プラセボ群 2 例（2.7%））であった。

投与中止に至った副作用は報告されなかった。重篤な副作用として本剤 200 mg 投与群で蕁麻疹が認められた。この被験者は初回投与後同意を撤回していたが、初回投与翌日に蕁麻疹が発現し、2 日後に回復した。本剤群の 14 例（6.4%）、プラセボ群の 2 例（2.7%）が死亡したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

注）本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおり。

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（抜粋）

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 800 mg 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。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査（終了）[19)]

調査目的	本調査では日常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。
調査対象	本剤を投与された日本人患者
対象期間	2021 年 12 月 27 日～ 2023 年 5 月 2 日
解析対象症例	安全性解析対象症例 3,384 例（調査予定症例数：3,000 例） 有効性解析対象症例 3,177 例
調査方法	連続登録方式 原則として、プロスペクティブにデータを収集するが、本調査は可能な限り承認後早期のデータを収集するため契約締結前に本剤投与を開始した症例も、登録可能とする。
安全性検討事項	【重要な特定されたリスク】過敏症（アナフィラキシーを含む） 【重要な潜在的リスク】骨髄抑制
観察期間	本剤投与開始日から 29 日間
調査項目	患者背景、本剤の投与状況、前治療薬及び併用薬剤、併用療法（透析）、呼吸状態、骨髄抑制に関連する臨床検査、SARS-CoV-2 検査、安全性（副作用の発現状況など）、有効性（最終アウトカム）
安全性集計結果	全副作用の発現は 186/3,384 例（5.50%）であり、主に下痢が 59 例（1.74%）、発疹が 23 例（0.68%）、悪心が 9 例（0.27%）、浮動性めまい、薬疹、嘔吐が各 8 例（0.24%）、軟便が 7 例（0.21%）であった。重篤な副作用の発現は 7 例（0.21%）であり、COVID-19（増悪）が 2 例、発疹、肝機能異常、うっ血性心不全、低酸素症、急性呼吸不全が各 1 例であった。
有効性集計結果	外来患者における本剤投与開始日から 29 日までの入院（隔離入院・検査入院などの投与前から予定していた入院を除く）又は死亡は 49/2,044 例（2.40%）であった。 有効性解析対象における本剤投与開始後に酸素投与を開始した症例は 56/3,177 例（1.76%）であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

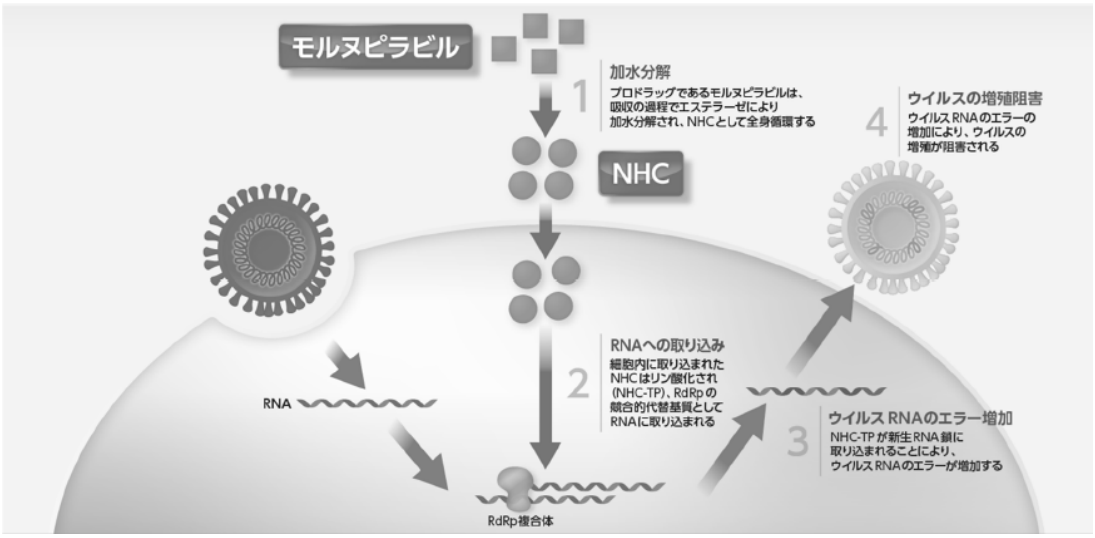
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

モルヌピラビルは、リボヌクレオシドアナログであり広域スペクトルを有する直接作用型抗ウイルス剤である NHC の 5'-イソ酪酸エステル化プロドラッグであり、経口投与の抗ウイルス剤である。モルヌピラビルは吸収の過程でエステラーゼにより加水分解され、NHC として全身循環に移行する。NHC は細胞内に取り込まれた後、細胞内のリン酸化酵素により薬理活性を有する活性型である三リン酸化体（NHC-TP）に変換される [20),21)]。NHC-TP は、ウイルス由来の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの天然のリボヌクレオチドに対する競合的な代替基質として作用し、NHC 5'-一リン酸として新生ウイルス RNA に取り込まれる。NHC の *N*^{4}-ヒドロキシシトシン塩基は互変異性化能を有するため、NHC-TP はグアノシン又はアデノシンのいずれかと対合することが可能であり、それぞれシチジン 5'-三リン酸（cytidine triphosphate：CTP）又はウリジン 5'-三リン酸（uridine triphosphate：UTP）と代替可能である [22),23),24)]。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、ウイルスの崩壊が進む [25)]。すなわち、エラーカタストロフの誘導という既知の機序 [26),27)] によりウイルスの増殖が阻害される。

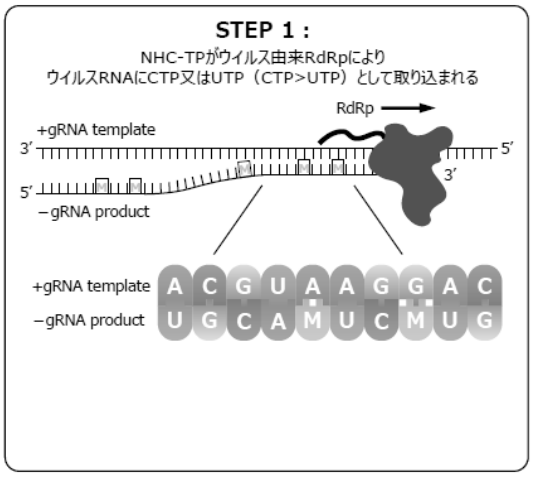
このエラーカタストロフの誘導の作用機序は、MERS-CoV、マウス肝炎ウイルス（Mouse hepatitis virus：MHV）[28)]、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（Venezuelan equine encephalitis virus：VEEV）[29)]、A 型インフルエンザウイルス（Influenza A virus：IAV）及び B 型インフルエンザウイルス（Influenza B virus：IBV）[30)]といった RNA ウイルスで確認されており、NHC の存在下で増殖した場合、感染性ウイルス産生量が数 log 減少し、ウイルス RNA の突然変異が有意に増加した。また、NHC はレムデシビルに耐性のコロナウイルスに対して、*in vitro* で抗ウイルス作用を示した [31),32)]。*in vivo* においても、モルヌピラビル及び NHC の SARS-CoV-2 及び他の RNA ウイルスに対する抗ウイルス作用が各種ウイルス感染動物モデルで確認された [21),30),33)]。

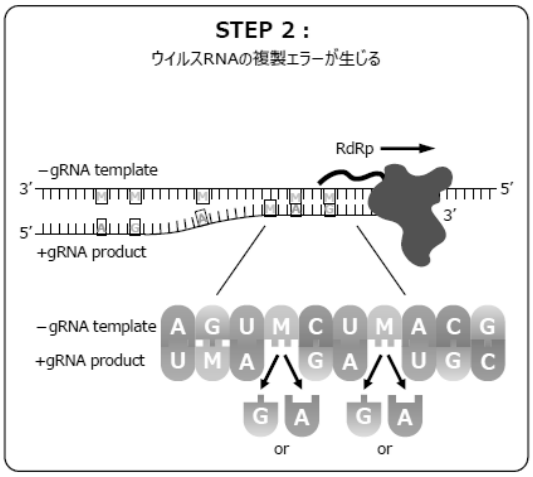
注）本剤の承認された効能又は効果は、「SARS-CoV-2 による感染症」である。



モルヌピラビルの作用機序

NHC：*N*-ヒドロキシシチジン（β-D-*N*^{4}-hydroxycytidine）、NHC-TP：*N*-ヒドロキシシチジン三リン酸化体、RdRp：RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ





ウイルス RNA への作用

STEP 1 ：モルヌピラビルの活性本体である NHC-TP は主にシチジン三リン酸（CTP）の代替基質として、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 に取り込まれる。

STEP 2：CTP として取り込まれた NHC-TP はその後のウイルス複製サイクルにおいてシチジン（C）又はウリジン（U）のどちらとしても機能するため、グアノシン（G）およびアデノシン（A）のいずれも対合する可能性があり、ウイルス RNA の複製エラーが生じる。

M：NHC、C：シチジン、U：ウリジン、A：アデノシン、G：グアノシン

(2) 薬効を裏付ける試験成績 [34)]

1) *In vitro* 薬理試験

①*In vitro* の NHC の抗ウイルス作用

Vero E6、Huh-7、Calu-3、並びに A549-ACE2 細胞等の各種系統の細胞で、NHC は SARS-CoV-2、SARS-CoV-1 及び MERS-CoV に対して濃度依存的なウイルスの増殖抑制作用を示し、そのときの EC_{50} 値は、ほぼ 1 μM オーダー又は μM 以下の濃度であった。NHC の抗ウイルス作用は細胞傷害性を示す濃度と相関しておらず、CC_{50} 値は用いた最高濃度よりも概して高く、大部分の試験で選択係数（Selectivity index：SI）値は 4 を超える値であった。

細胞株及び初代ヒト気管支／気管上皮細胞での SARS-CoV-2、SARS-CoV-1 及び MERS-CoV に対する NHC の抗ウイルス作用

ウイルス	株	細胞株	EC_{50} 値（μM）	CC_{50} 値（μM）	SI 値
SARS-CoV-2[31)]	2019-nCoV/USA-WA1/2020；GenBank Ac. No: MN985325.1	Calu-3 2B4[†]	0.08	>10	>125
		Vero E6	0.30	>10	>33
SARS-CoV-1	Urbani	Vero76	0.49	85	170
SARS-CoV-1	SARS-CoV-GFP[‡]	HAE-3D[§]	<1	>100	>100
SARS-CoV-1[31)]	SARS-CoV-GFP[‡]	HAE	0.14	>100	>714
MERS-CoV[31)]	MERS-nLUC[‖]	Calu-3 2B4[†]	0.15	>10	>67
MERS-CoV[28)]	GenBank Ac. No: JX869059[¶]	DBT-9	0.56	>200	>357
MERS-CoV	Human β-CoV, Lineage C Novel 2012[¶]	Vero E6	<0.8	20	>25

CC_{50}：50%細胞傷害濃度、cDNA：相補的 DNA、DBT： Mouse cell line derived from mouse brain tumor（マウス星細胞腫遅発性脳腫瘍細胞）、EC_{50}：50%有効濃度、GFP：Green fluorescent protein（緑色蛍光蛋白質）、HAE：Human airway epithelium（ヒト気道上皮）、LUC：Luciferase（ルシフェラーゼ）、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、SI：選択係数

[†]：ヒト肺上皮細胞株

[‡]：緑色蛍光蛋白質発現 SARS-CoV-1

[§]：ヒト気道上皮類器官モデル

[‖]：ナノルシフェラーゼ発現 MERS-CoV

[¶]：cDNA 由来株

各種感受性細胞株での SARS-CoV-2 に対する NHC の抗ウイルス作用

細胞株	EC_{50} 値（μM）	CC_{50} 値（μM）	SI 値
Vero E6†	1.44	>30	>20.8
	2.03	>30	>14.8
	1.23	>30	>24.4
	0.97	>20	>20.6
Huh-7‡	2.08	>40.34	>19.4
	2.25	>40.34	>17.9
A549-ACE2§	0.691	ND	ND
	0.672	ND	ND
A549-ACE2‖	2.66	>36	>15.5
	2.03	>36	>17.7
	2.16	>10	>4.62
	28.98††	>36	>1.24
	1.44	>36	>25.0
Vero E6-TMPRSS2¶	0.32	ND	ND
	0.94	4.62	4.91
	1.08††	19.3	17.9
	1.14	>10	>8.77
	0.49	4.39	8.96
Vero E6‡‡	0.78	>100	>130

ACE2：アンギオテンシン変換酵素 2、CC_{50}：50%細胞傷害濃度、EC_{50}：50%有効濃度、ND：算出せず、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、SI：選択係数、TMPRSS2： Transmembrane protease, serine II（II 型膜貫通型セリンプロテアーゼ）

†：試験には Vero E6 細胞及び SARS-CoV-2（USA_WA1/2020 株）を用いた。

‡：試験には Huh-7 細胞及び SARS-CoV-2（hCoV-229E 株）を用いた。

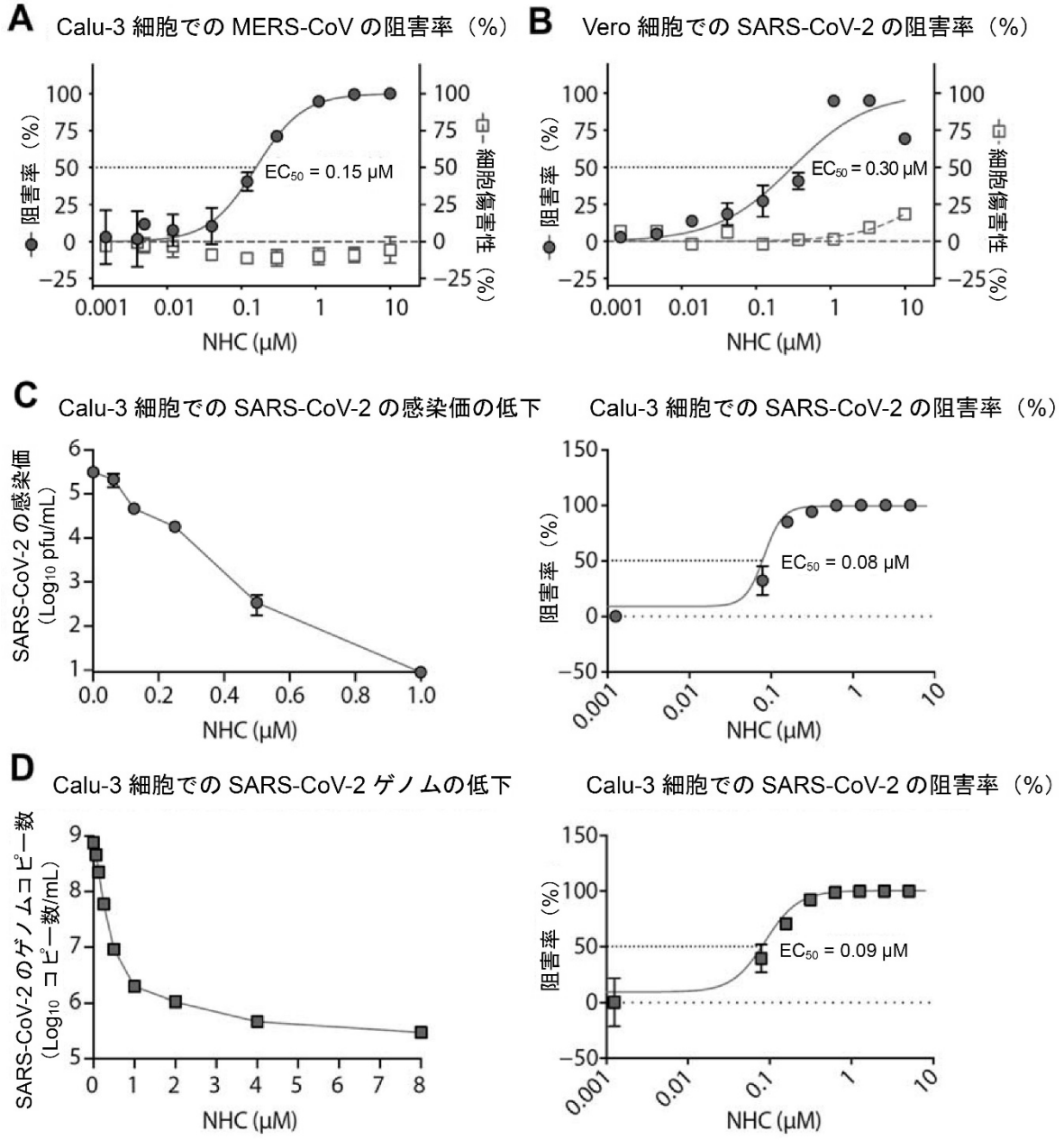
§：試験には A549-ACE2 細胞及び N-luciferase-derived SARS-CoV-2（USA_WA1/2020 株）を用いた。

‖：試験には A549-ACE2 細胞及び 2019-nCoV/USA_WA1/2020 株の逆遺伝的変異株である mNeonGreen SARS-CoV-2（icSARS-CoV-2-mNG 株）を用いた。

¶：試験には Vero E6-TMPRSS2 細胞及び 2019-nCoV/USA_WA1/2020 株の逆遺伝的変異株である mNeonGreen SARS-CoV-2（icSARS-CoV-2-mNG 株）を用いた。

††：試験には 384 ウエルのプレートを用いた。

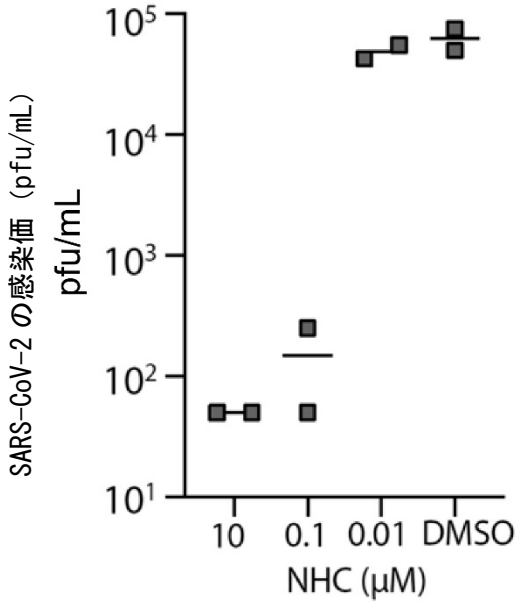
‡‡：試験には Vero E6 細胞及び SARS-CoV-2（USA-WA1/2020 株）を用いた。



Vero 及び Calu-3 細胞株での SARS-CoV-2 及び MERS-CoV に対する NHC の抗ウイルス作用

EC_{50}：50%有効濃度、MOI：multiplicity of infection（感染多重度）、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、pfu：plaque-forming unit（プラーク形成単位）

［試験方法］細胞の生存率を CellTiter-Glo 法により測定した。パネル A：ナノルシフェラーゼ発現 MERS-CoV（MERS-nLuc 株）を MOI = 0.08 で感染させ（n = 3）、被験薬物存在下で 48 時間培養したときの Calu-3 細胞での MERS-CoV の増殖に対する阻害率及び細胞傷害性。MERS-CoV の増殖をルシフェラーゼの発現により測定した。パネル B：Vero 細胞に SARS-CoV-2 の臨床分離株（2019-nCoV/USA-WA1/2020 株）を MOI = 0.05 で感染させ（n = 2）、種々の濃度の被験薬物存在下で 48 時間培養後、CellTiter-Glo 法による細胞の生存率により SARS-CoV-2 の増殖を測定し、細胞傷害性を非感染細胞と同様に培養して測定した。パネル C：MOI＝0.1 で 30 分間感染させ（n＝3）、被験薬物存在下で 72 時間培養したときの Calu-3 細胞での SARS-CoV-2 の感染価の低下（左図）及び阻害率（右図）。SARS-CoV-2 の感染価をプラーク法により測定した。パネル D：パネル C の試験での培養上清からウイルス RNA を単離したときの、SARS-CoV-2 のゲノム RNA の低下（左図）及び阻害率（右図）。ゲノムコピー数を逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法を用いて測定した。いずれのパネルでも、各点は平均値を、エラーバーは標準偏差を示す。



ヒト気道上皮細胞での SARS-CoV-2 に対する NHC の抗ウイルス作用

DMSO：ジメチルスルホキシド、MOI：感染多重度、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、pfu：プラーク形成単位、SARS-CoV-2：重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス 2

［試験方法］ヒト気道上皮細胞に SARS-CoV-2 の臨床分離株を MOI＝0.5 で 2 時間感染させ（n＝2）、種々の濃度の被験薬物存在下で 48 時間培養した。上清中のウイルス感染価をプラーク法により測定した。水平線は平均値を、各点は各ウエルの感染価を示す。媒体対照には DMSO を添加した。

<参考>

NHC は各種培養細胞株及びヒト気道上皮の分化型類器官モデルで、試験に用いたいずれのインフルエンザウイルス株に対しても SI 値が 64 以上と特異的な抗ウイルス作用を示した。NHC は A 型インフルエンザ（季節性及びパンデミック）株、B 型インフルエンザ株、並びに高病原性 H5N1 株及び H7N9 株に対しても抗ウイルス作用を示した[30),35)]。

また、NHC はトガウイルス科のアルファウイルス属であるベネズエラウマ脳炎ウイルス（VEEV）[29)]、東部ウマ脳炎ウイルス（Eastern equine encephalitis virus：EEEV）及びチクングニアウイルス（Chikungunya virus：CHKV）、並びにエボラウイルスに対しても抗ウイルス作用を示した。

細胞株及び初代ヒト気管支／気管上皮細胞での
A 型及び B 型インフルエンザウイルスに対する NHC の抗ウイルス作用

ウイルス	株	細胞株	EC_{50} 値（μM）	CC_{50} 値（μM）	SI 値
IAV H1N1	Ca/07/2009	MDCK	1.24	68	55
IAV H1N1[35)]	WSN/33	MDCK	1.1	299.8	275
IAV H1N1[35)]	WSN/33	初代 hBTEC	5.4	-	-
IAV H3N2	Perth/16/2009	MDCK	0.88	52	59
IAV H3N2[35)]	Ohio/sw-10-132/2010	MDCK	3.2	299.8	94
IAV H5N1	Duck/MN/1525/81	MDCK	1.28	27	21
IAV H5N1[35)]	Vietnam/1203/2004	MDCK	0.14	299.8	2143
IAV H7N9[35)]	Anhui/1/2013	MDCK	0.13	299.8	2308
IBV	Florida/4/2006	MDCK	<0.4	76	>190
IBV[35)]	Brisbane/60/08	MDCK	0.006	299.8	50000
IAV H1N1[30)]	Ca/07/2009	HAE-3D†	0.08	137	1713
IAV H3N2[30)]	Wisconsin/67/2005	HAE-3D†	0.08	137	1713
IBV[30)]	Brisbane/60/08	HAE-3D†	0.06	137	2283

CC_{50}：50%細胞傷害濃度、EC_{50}：50%有効濃度、HAE：ヒト気道上皮、hBTEC：ヒト気管支／気管上皮細胞、IAV：A 型インフルエンザウイルス、IBV：B 型インフルエンザウイルス、MDCK：イヌ腎臓尿細管上皮由来、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、SI：選択係数、-：該当なし
†：ヒト気道上皮類器官モデル

Vero 細胞株でのトガウイルスに対する NHC の抗ウイルス作用

ウイルス	株	細胞株	EC_{50} 値（μM）	CC_{50} 値（μM）	SI 値
VEEV[29)]	TC-83	Vero	0.43†	>200	>465
VEEV	TC-83	Vero76	1.92	32	17
EEEV	FL39-939	Vero76	1.08	84	78
CHKV	S27 (VR-64)	Vero76	1.8	96	53

CC_{50}：50%細胞傷害濃度、EC_{50}：50%有効濃度、VEEV：ベネズエラウマ脳炎ウイルス、EEEV：東部ウマ脳炎ウイルス、CHKV：チクングニアウイルス、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、pfu：プラーク形成単位、SI：選択係数
†：感染多重度 = 20 pfu/細胞、感染 24 時間後

Vero 細胞株でのエボラウイルスに対する NHC の抗ウイルス作用

ウイルス	株	細胞株	EC_{50} 値（μM）	CC_{50} 値（μM）	SI 値
EBOV	Zaire	Vero	4.7	>100	>21

CC_{50}：50%細胞傷害濃度、EBOV：エボラウイルス、EC_{50}：50%有効濃度、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、SI：選択係数

②NHC の SARS-CoV-2 の変異株に対する抗ウイルス作用

NHC は Vero E6 細胞を用いた細胞培養系で SARS-CoV-2（USA-WA1/2020 株）に対して抗ウイルス作用を示し、50%有効濃度（EC_{50} 値）は 0.78～2.03 μmol/L であった。

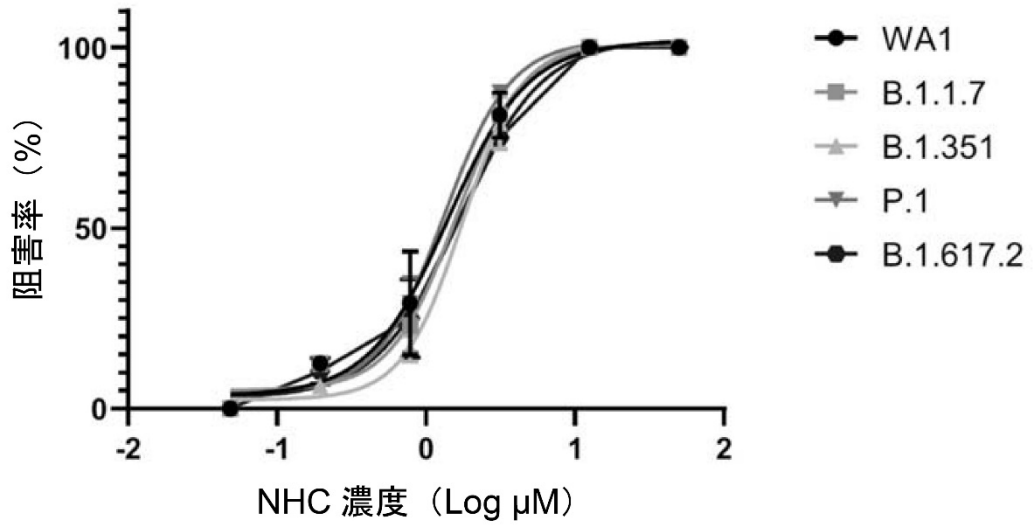
NHC は SARS-CoV-2 の変異株である alpha 株（B.1.1.7 系統）、beta 株（B.1.351 系統）、gamma 株（P.1 系統）、delta 株（B.1.617.2 系統）、lambda 株（C.37 系統）、mu 株（B.1.621 系統）並びに omicron 株（B.1.1.529/BA.1、BA.1.1、BA.2、BA.4、BA.4.6 及び BQ.1.1 系統）に対して抗ウイルス作用を示し、EC_{50} 値の範囲は従来株（USA-WA1/2020 株）では 0.57～2.26 μmol/L、変異株では 0.40～5.5 μmol/L であり、同程度の抗ウイルス作用を示した（Vero E6 細胞）。また、NHC は SARS-CoV-2 の変異株である omicron 株（B.1.1.529/BA.4、BA.5 及び XBB.1.16 系統）に対して抗ウイルス作用を示し、EC_{50} 値の範囲は従来株では 0.65～0.93 μmol/L、変異株では 0.28～0.71 μmol/L であり、同程度の抗ウイルス作用を示した（Vero E6-TMPRSS2 細胞）。さらに、NHC は SARS-CoV-2 の変異株である omicron 株（B.1.1.529/XBB.1 及び XBB.1.5 系統）

に対して抗ウイルス作用を示し、EC_{50} 値の範囲は 0.45～0.67 μmol/L であった（Vero E6-TMPRSS2-ACE2 細胞）。

NHC の Vero E6 細胞を用いた細胞変性効果に対する抑制作用により検討した SARS-CoV-2 の変異株に対する抗ウイルス作用

被験薬物	EC_{50} 値（μM）				
	USA-WA1/2020（従来株）	B.1.617.2（delta 株）	B1.1.7（alpha 株）	B.1.351（beta 株）	P.1（gamma 株）
NHC	1.41	1.68	1.59	1.77	1.32
レムデシビル（陽性対照）	1.07	1.08	0.91	0.96	0.59

B.1.1.7：SARS-CoV-2 の hCoV-19/USA/CA_CDC_5574/2020 株、B.1.351：SARS-CoV-2 の hCoV-19/South Africa/KRISP-EC-K005321/2020 株、B.1.617.2：SARS-CoV-2 の hCoV-19/USA/PHC658/2021 株、EC_{50}：50% 阻害濃度、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、P.1：SARS-CoV-2 の hCoV-19/Japan/TY7-501/2021 株、WA1：SARS-CoV-2 の USA-WA1/2020 株（従来株）
統計解析ソフト GraphPad Prism 8.0 を用いて、4 パラメータの濃度反応曲線から EC_{50} 値を算出した。



NHC の SARS-CoV-2 の変異株 B.1.1.7（α 株）、B.1.351（β 株）、P.1（γ 株）及び B.1.617.2（δ 株）に対する抗ウイルス作用

WA1：SARS-CoV-2 の USA-WA1/2020 株、B.1.1.7：SARS-CoV-2 の α 株又は SARS-CoV-2 の hCoV-19/USA/CA_CDC_5574/2020 株、B.1.351：SARS-CoV-2 の β 株又は SARS-CoV-2 の hCoV-19/South Africa/KRISP-EC-K005321/2020 株、B.1.617.2：SARS-CoV-2 の δ 株又は SARS-CoV-2 の hCoV-19/USA/PHC658/2021 株、CPE：細胞変性効果、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、P.1：SARS-CoV-2 の γ 株又は SARS-CoV-2 の hCoV-19/Japan/TY7-501/2021 株、SEM（standard error of the mean）：標準誤差
各値は試験した SARS-CoV-2 の各変異株に対する NHC の CPE 阻害率（%）の平均値 ±SEM を示す。SARS-CoV-2 の変異株 B.1.1.7（α 株）、B.1.351（β 株）及び P.1（γ 株）については同時に測定し、B.1.617.2（δ 株）については別に測定した。

モルヌピラビル及び NHC の SARS-CoV-2 の変異株に対する抗ウイルス作用

変異株	系統	細胞株	NHC EC_{50} 値（μM）	
			Assay 1	Assay 2
従来株（USA-WA1/2020 株）	A 系統	Vero E6	1.41	NA
		Vero E6	0.63	1.10
		Vero E6	2.0	2.26
		Vero E6	1.31	1.06
		Vero E6	2.2	2.2
		Vero E6	1.000	0.57
		Vero E6	0.66	NA
		Vero E6-TMPRSS2	0.83	0.93
		Vero E6-TMPRSS2	0.65	0.67
		Vero E6-TMPRSS2	0.92	0.80
alpha 株	B.1.1.7 系統	Vero E6	1.59	NA
beta 株	B.1.351 系統	Vero E6	1.77	NA
gamma 株	P.1 系統	Vero E6	1.32	NA
delta 株	B.1.617.2 系統	Vero E6	1.68	NA
		Vero E6	NA	1.10
lambda 株	C.37 系統	Vero E6	0.98	0.92
mu 株	B.1.621 系統	Vero E6	1.94	1.05
omicron 株	B.1.1.529/BA.1	Vero E6	1.06	1.12
	B.1.1.529/BA.1.1	Vero E6	3.35	1.86
	B.1.1.529/BA.2	Vero E6	2.5	3.4
	B.1.1.529/BA.4	Vero E6	5.2	5.5
		Vero E6	1.40	1.15
		Vero E6-TMPRSS2	0.34	0.28
	B.1.1.529/BA.4.6	Vero E6	0.72	0.40
		Vero E6	0.58	NA
	B.1.1.529/BQ.1.1	Vero E6	0.88	0.70
		Vero E6	0.70	NA
	B.1.1.529/BA.5	Vero E6-TMPRSS2	0.47	0.40
		Vero E6-TMPRSS2	0.63	0.71
	B.1.1.529/XBB.1.16	Vero E6-TMPRSS2	0.53	0.40
	B.1.1.529/XBB.1	Vero E6-TMPRSS2-ACE2	0.50	0.64
		Vero E6-TMPRSS2-ACE2	0.59	NA
	B.1.1.529/XBB.1.5	Vero E6-TMPRSS2-ACE2	NA	0.45
		Vero E6-TMPRSS2-ACE2	0.67	NA

NA：not applicable

③ nsp12（RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ）又は nsp14（エキソヌクレアーゼ）にアミノ酸置換を導入した際の SARS-CoV-2 レプリコンに対する NHC の作用 [32),36),37),38)]

SARS-CoV-2 のレポーターを有する非感染性レプリコンの nsp12（RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ）又は nsp14（エキソヌクレアーゼ）にアミノ酸置換を導入した際の NHC の作用を *in vitro* で検討した。

細胞培養系での継代実験で同定された nsp12 のレムデシビル耐性関連変異（nsp12-F480L、nsp12-D484Y、nsp12-V557L、nsp12-E802A、nsp12-E802D 及び nsp12-F480L-V557L）を検討したところ、NHC は nsp12 にレムデシビル耐性に関与するアミノ酸置換を導入したレプリコンに対して、同程度の作用（EC_{50} 値 ＜1.6 倍）を示した。

また、モルヌピラビルの投与歴のある被験者で認められた nsp12 及び nsp14 のアミノ酸置換である nsp12-T739I、nsp14-A220S、nsp14-A220T、nsp14-A220V、nsp14-S503L、nsp14-S503P についても検討した。これらのアミノ酸置換は、第Ⅱ相試験でモルヌピラビルを投与された 3 例以上の被験者の鼻咽頭ぬぐい液の検体で同定された。NHC はモルヌピラビルの投与により生じ

たこれら nsp12 及び nsp14 のアミノ酸置換を導入したレプリコンに対して、同程度の作用（EC_{50}値 ＜1.6 倍）を示した。

nsp12 又は nsp14 にアミノ酸置換を導入したレプリコンに対する NHC の作用

被験薬物	EC_{50}値（nM）、幾何平均値 ± SD				
	武漢-Hu-1	nsp12-F480L	nsp12-D484Y	nsp12-V557L	nsp12-T739I
NHC†	822 ± 86 （n = 7）	1080 ± 75 （n = 8）	1290 ± 121 （n = 8）	369 ± 86 （n = 4）	850 ± 145 （n = 4）
NHC†	897 ± 201 （n = 26）	1030 ± 74 （n = 10）	1310 ±135 （n = 10）	437 ± 58 （n = 3）	825 ± 166 （n = 4）
レムデシビル	15.7 ± 4.0 （n = 9）	39.3 ± 3.8 （n = 8）	25.6 ± 2.8 （n = 8）	27.8 ± 5.7 （n = 4）	19.1 ± 2.5 （n = 4）
被験薬物	EC_{50}値（nM）、幾何平均値 ± SD				
	nsp12-E802A	nsp12-E802D	nsp12-F480L-V557L	nsp14-A220S	nsp14-A220T
NHC†	1050 ± 148 （n = 4）	616 ± 57 （n = 4）	231 ± 28 （n = 3）	805 ± 67 （n = 3）	1190 ± 203 （n = 4）
NHC†	956 ± 146 （n = 4）	648 ± 24 （n = 5）	241 ± 25 （n = 5）	672 ± 89 （n = 4）	1190 ± 103 （n = 5）
レムデシビル	17.8 ± 1.4 （n = 4）	37.4 ± 2.8 （n = 4）	26.1 ± 5.7 （n = 4）	21.0 ± 1.8 （n = 4）	21.7 ± 2.7 （n = 4）
被験薬物	EC_{50}値（nM）、幾何平均値 ± SD				
	nsp14-A220V	nsp14-S503L	nsp14-S503P		
NHC†	1030 ± 164 （n = 4）	1280 ± 109 （n = 4）	761, 847‡ （n = 2）		
NHC†	1040 ± 95 （n = 5）	1290 ± 126 （n = 5）	872 ± 59 （n = 4）		
レムデシビル	17.6 ± 3.3 （n = 4）	18.5 ± 1.4 （n = 4）	17.0 ± 0.9 （n = 4）		

EC_{50}：50%有効濃度、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、nsp：non-structual protein、SD：標準偏差
アミノ酸の1文字表記 A：アラニン、D：アスパラギン酸、E：グルタミン酸、F：フェニルアラニン、I：イソロイシン、L：ロイシン、P：プロリン、S：セリン、T：トレオニン、V：バリン、Y：チロシン
試験には HEK 293T 細胞を用いた。
†：異なる 2 つのロットを試験に用いた。データを統合していない。
‡：n＜3 であるため、各値を示す。

④NHC に対する耐性誘導及びレムデシビル耐性コロナウイルス（MHV 及び SARS-CoV-1）に対する抗ウイルス作用

NHC に対する SARS-CoV-2 の耐性誘導

NHC の存在下で SARS-CoV-2（USA-WA1/2020 株）を Vero E6 細胞培養系にて 30 回継代することにより、NHC に対する耐性の発現を検討した結果、EC_{50}値の変化は 2 倍未満であり、耐性株は出現しなかった。

30 回継代した SARS-CoV-2 では NHC の作用機序に基づき、ゲノム全体にウイルス蛋白質のアミノ酸置換数の増加が認められた。NHC によりウイルスのレプリカーゼの遺伝子産物に認められたアミノ酸置換は、いずれも複数の培養ではみられず、ランダムであり、NHC に耐性を付与するアミノ酸置換は選択されなかった。

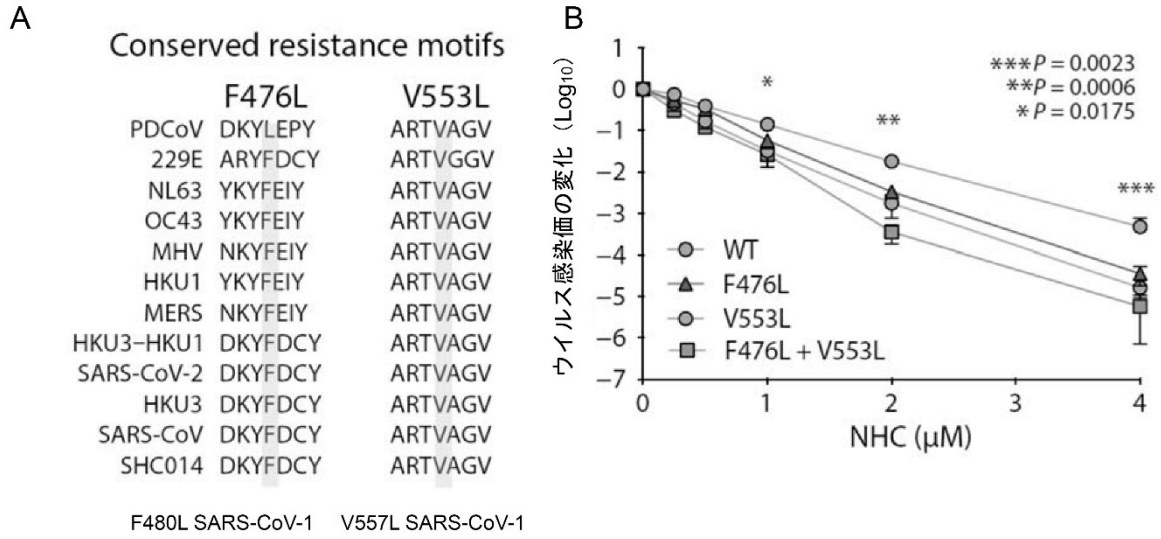
NHC に対する MHV 及び MERS-CoV の耐性誘導 [28)]

野生型の MHV 及び MERS-CoV を細胞培養系で継代することにより、NHC に対する耐性の発現を検討し、MHV 及び MERS-CoV を 30 回継代した集団の NHC に対する感受性を試験した。NHC の存在下で 30 回継代することにより、MHV 及び MERS-CoV で NHC に対する感受性のわずかな低下（EC_{90} 値の約 2 倍の増加）が認められたが、NHC 存在下で継代した MHV の 2 系統の複製能は野生型の MHV よりも低かった。

レムデシビル耐性コロナウイルス（MHV 及び SARS-CoV-1）に対する抗ウイルス作用 [28),32),37)]

レムデシビルに対するコロナウイルスの耐性は、コロナウイルスである MHV 及び SARS-CoV-1 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼのアミノ酸置換（F476L 及び V553L）により誘導され、EC_{50} 値が 5 倍に増加する。SARS-CoV-2 を含むコロナウイルスでは、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの配列は高度に保存されている。

ウイルスの細胞培養系で、2 つのレムデシビルの耐性変異である F476L 及び V553L により、NHC に対する交差耐性は誘導されなかった。逆に、2 つの耐性変異の単独又は両方により、NHC の阻害に対する感受性が増加した。

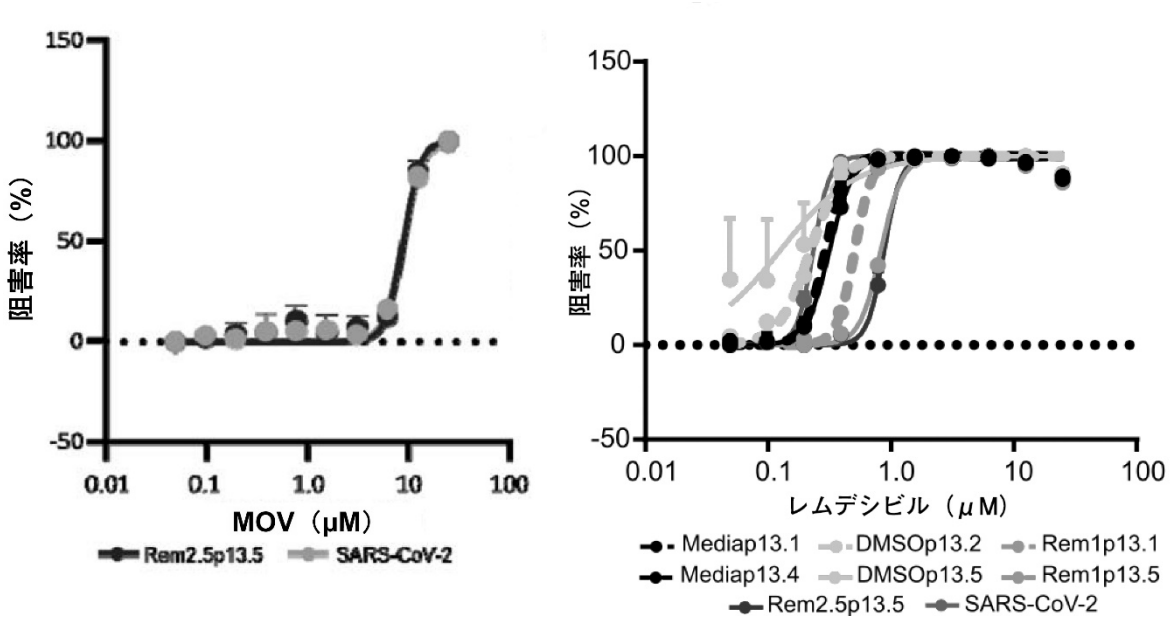


コロナウイルスのレムデシビル耐性変異及び NHC に対する感受性

DBT 細胞： Mouse cell line derived from mouse brain tumor（マウス星細胞腫遅発性脳腫瘍細胞）、MHV：マウス肝炎ウイルス、MOI：感染多重度、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、pfu：プラーク形成単位、WT：野生型
アミノ酸一文字略号 F：フェニルアラニン、L：ロイシン、V：バリン
パネル A：コロナウイルスのレムデシビルに対する既知の耐性対立遺伝子のアミノ酸配列を示す。SARS-CoV-1 では F480L 及び V557L である。パネル B：レムデシビルに対する耐性変異を有する組換え MHV に対する種々の濃度の NHC によるウイルス感染価の低下の結果を示す。
［試験方法］RNA 依存性 RNA ポリメラーゼでのレムデシビル耐性変異である F476L 及び V553L の単独又は両方を有するレムデシビル耐性 MHV 及び組換え WT MHV の MHV-A59 株（GenBank accession number AY910861）に対する種々の濃度の NHC の抗ウイルス作用を検討した。単層培養したサブコンフルエントな DBT 細胞に図に示すウイルスを MOI＝0.01 pfu/細胞で 37°C にて 1 時間感染させた。ウイルスを含む上清を除去後、図に示す濃度の NHC を含む培地と交換し、感染 24 時間後に培養上清を採取した。DBT 細胞を用いたプラーク法により、感染価を測定した。NHC による各ウイルスの感染価の対数変化を示す。星印は WT ウイルスと比較したときの統計学的有意差を示す（Mann-Whitney 検定）。

Vero E6-ACE2 細胞での SARS-CoV-2 のレムデシビル耐性株に対するモルヌピラビルの抗ウイルス作用を検討した。SARS-CoV-2_{Engl2} を Vero E6 細胞で、レムデシビルを添加した培地又は非添加で継代培養した結果、耐性及び部分耐性のウイルス集団が得られた。SARS-CoV-2_{Engl2}

（モルヌピラビルの IC_{50} 値は約 8.92 μM）と比較して、レムデシビル耐性株である Rem2.5p13.5 に対するモルヌピラビルの IC_{50} 値の変化はわずかであったが（IC_{50} 値は約 9.14 μM）、Rem2.5p13.5 株に対するレムデシビルの IC_{50} 値は 2～2.5 倍に増加した。



レムデシビル耐性 SARS-CoV-2 に対するモルヌピラビルの抗ウイルス作用

MOV：モルヌピラビル、pfu：プラーク形成単位、SARS-CoV-2：重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス 2、TMPRSS2：II 型膜貫通型セリンプロテアーゼ

［試験方法］各ウイルスを 8400 pfu/mL で感染させ、抗ウイルス作用を検討した。左図：Vero E6-ACE2-TMPRSS2 細胞での SARS-CoV-2 のレムデシビル耐性株（Rem2.5p13.5 株）及び SARS-CoV-2 に対するモルヌピラビルの阻害率（%）。右図：A549NPro-ACE2 細胞での SARS-CoV-2 のレムデシビル耐性株（Rem2.5p13.5 株）及び SARS-CoV-2 に対するモルヌピラビルの阻害率（%）。対照ウイルス株である Mediap13.1、Mediap13.4、DMSOp13.2 及び DMSOp13.5 株、並びにレムデシビルに対する感受性が低下したウイルス株である Rem1p13.1 及び Rem1p13.5 株に対する阻害率（%）も示す

注）本剤の承認された効能又は効果は、「SARS-CoV-2 による感染症」である。

⑤各種臓器及び動物種由来細胞に対する細胞培養系での NHC の細胞傷害性

ヒト肝臓由来 Huh-7 及び HepG2、ヒトリンパ系由来 CEM、ヒト膵臓由来 BxPC-3、ヒト前立腺癌由来 PC-3、ヒト横紋筋肉腫由来 A204、ヒト肺癌由来 A549、ヒト上皮由来 HEp-2、ラット心筋由来 H9c2、サル腎臓由来 Vero、並びにイヌ腎臓由来 MDCK 細胞株を用いて、NHC の細胞傷害性を検討した。試験した細胞では細胞傷害性は弱かった。［CC_{50} 値 7.5～>100 μM は、*in vitro* での各種細胞株での SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス作用の EC_{50} 値（0.32～2.66 μM）よりも十分高かった］。

哺乳類細胞株に対する NHC の細胞傷害性（CC_{50} 値）

細胞株	CEM	HepG2	PC-3	A204	A549	BxPC-3	Huh-7	H9c2	Vero	HEp-2	MDCK
CC_{50} 値（μM）	7.5	42.3	267.1	84	46	48	165.5	81	53	272.4	299.8

CC_{50}：50%細胞傷害濃度、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン

EKVX（ヒト肺腺癌）、SF268（ヒト神経膠芽腫）、CCD1072SK（ヒト正常包皮線維芽細胞）、HeLa（ヒト子宮頸部腺癌）、CEM-SS（ヒト T リンパ芽球）、U87MG（ヒト神経膠芽腫）、

MRC5（ヒト男性二倍体胎児肺線維芽細胞）、A549（ヒト肺癌）、SKNAS（ヒト神経芽細胞腫）、Huh7（ヒト肝癌）の 10 種類の細胞株に対する *in vitro* でのモルヌピラビル及び NHC の細胞毒性を評価した。モルヌピラビルは 100 μM まで、いずれの細胞株に対しても細胞毒性を示さなかった（CC_{50} 値 > 100 μM）。CCD1072SK、HeLa 及び U87MG 細胞に対する NHC の CC_{50} 値は、それぞれ 88.5、96.5 及び 95.3 μM であった。残りの 7 つの細胞株では、NHC は細胞生存率を 50%以上低下させず、CC_{50} 値は 100 μM 超であった。

⑥ミトコンドリア毒性の評価 [39)]

ミトコンドリアの DNA 依存性 RNA ポリメラーゼによる NHC-TP のミトコンドリア RNA への取込み効率は、天然のシチジン 5'-三リン酸と比較して 1/740 であり、*in vitro* ではミトコンドリア毒性及び機能傷害を示さなかった。

⑦ヒト骨髄系及び赤芽球系コロニー形成細胞に対するモルヌピラビルの影響

半固形メチルセルロース培地を用いて、ヒト赤芽球系及び骨髄系前駆細胞の増殖に及ぼすモルヌピラビルの影響を評価した。モルヌピラビルは 20 及び 50 μM で赤芽球系前駆細胞の増殖を抑制し、5、10、20 及び 50 μM で骨髄系前駆細胞の増殖を抑制した。そのときのモルヌピラビルの赤芽球系前駆細胞の増殖に対する IC_{50} 値は 24.9 μM、骨髄系前駆細胞の増殖に対しては 7.7 μM であった。モルヌピラビルの抑制作用の IC_{50} 値は、赤芽球系前駆細胞と比較して骨髄系前駆細胞で小さかった。陽性対照薬である 5'-フルオロウラシルはいずれの前駆細胞に対しても増殖抑制作用を示した。結論として、モルヌピラビルを臨床濃度よりも高い濃度で 14 日間曝露させることにより、赤芽球系及び骨髄系前駆細胞の増殖抑制が認められ、それら IC_{50} 値は、臨床用量である 800 mg を 12 時間間隔で投与した際のモルヌピラビルの C_{max} 値（0.026 μM）の、それぞれ 296 倍及び 958 倍であった。

2) 薬力学的薬物相互作用試験

抗ウイルス作用に及ぼす薬物の併用の影響

SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス作用に及ぼす薬物の併用の影響を検討するために、*in vitro* での 2 薬物の併用試験を実施した。NHC を単独及びラミブジン、アバカビル、エムトリシタビン、ヒドロキシクロロキン、ネルフィナビル、レムデシビル、リバビリン、ソホスブビル又はテノホビルの種々の濃度と併用して評価した。感染 Vero 細胞での SARS-CoV-2 の細胞変性効果の抑制を指標として、各薬物の単独及び併用時の SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス作用を検討した。NHC、ネルフィナビル及びレムデシビルの単独での抗ウイルス作用の EC_{50} 値は、それぞれ 1、0.7 及び 1.7 μM であった。高濃度で細胞傷害性が認められた（CC_{50} 値 = 11 μM）ネルフィナビルを除くいずれの薬物も、試験した濃度では細胞傷害性を示さなかった（CC_{50} 値 > 20 μM）。NHC をラミブジン、アバカビル、エムトリシタビン、ヒドロキシクロロキン、ネルフィナビル、レムデシビル、リバビリン、ソホスブビル又はテノホビルと併用した場合、SARS-CoV-2 に対する *in vitro* 抗ウイルス作用に相乗及び拮抗作用は認められなかった。

SARS-CoV-2 感染細胞培養系での抗ウイルス作用に及ぼす薬物の併用の影響

薬物	Vero E6 細胞に対する細胞傷害性†	抗ウイルス作用‡	抗ウイルス作用の相乗／拮抗作用の評価		
	CC_{50} 値（μM）	EC_{50} 値（μM）	相乗／拮抗作用のデータポイントの数§	相乗／拮抗作用のデータポイントの数‖	結果
NHC 単独（陰性対照）	>20	1	0/1¶	0/1¶	NA
ラミブジン	>20	>20	0/0	0/0	相乗及び拮抗作用は認められなかった
アバカビル	>20	>20	0/0	0/0	
エムトリシタビン	>20	>20	0/0	0/0	
ヒドロキシクロロキン	>20	>20	1/0	1/0	
ネルフィナビル	11	0.7	0/2	0/0	
レムデシビル	>20	1.7	0/0	0/0	
リバビリン	>20	>20	0/0	0/0	
ソホスブビル	>20	>20	0/0	0/0	
テノホビル	>20	>20	0/0	0/0	

CC_{50}：50%細胞傷害濃度、EC_{50}：50%有効濃度、NA：該当せず、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、SARS-CoV-2：重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス 2

†：Vero E6 細胞に対する薬物単独の細胞傷害性

‡：SARS-CoV-2 感染細胞培養系での薬物単独の抗ウイルス作用

§：42 の併用データのうち、相乗作用（最初の値）又は拮抗作用（2 番目の値）のデータポイントの数。ΔBliss の z スコアが、>3 又は<-3 の場合、それぞれ相乗又は拮抗作用と定義した。この値は正規性及び独立した誤差を仮定して $p < 0.01$ を示す。データに正規性がなく、ポイントが独立していない可能性があるため、NHC に対して NHC を併用した対照試験を用いて、有意性の閾値を設定した。脚注¶も参照のこと。

‖：細胞傷害濃度（50%を超える生存率の低下）を除いた相乗（最初の値）又は拮抗作用（2 番目の値）のデータポイントの数

¶：NHC に対して NHC を漸増させて併用した陰性対照の結果

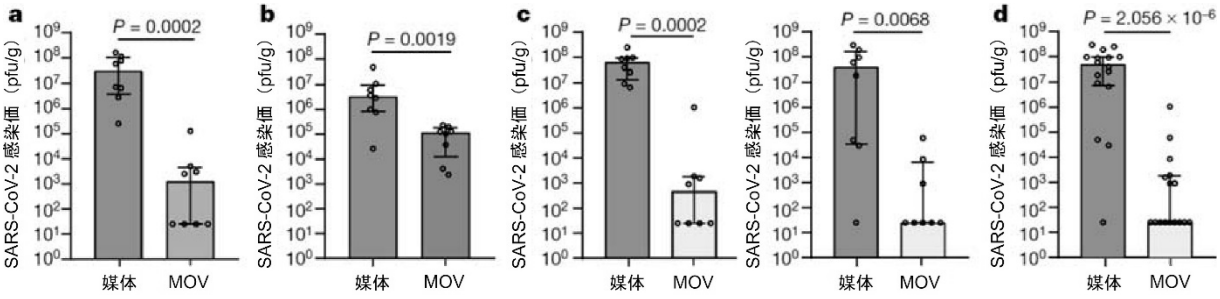
注）ネルフィナビル、ソホスブビルは本邦では販売中止

3) *In vivo* 薬理試験

①ヒト肺組織移植マウスでの SARS-CoV-2 に対するモルヌピラビルの予防及び治療効果 [40)]

モルヌピラビルは感染ヒト肺組織移植マウスの肺組織での SARS-CoV-2 の感染性ウイルス量を有意に減少させた。

モルヌピラビル（500 mg/kg）又は媒体をヒト肺組織移植マウスに SARS-CoV-2 をヒト肺組織に直接接種する 12 時間前、又は接種 24 時間後若しくは 48 時間後より投与を開始し、その後は 1 日 2 回、2 日間経口投与した。感染又は投与の開始 48 時間後に肺組織を摘出し、SARS-CoV-2 の感染価を測定した。モルヌピラビルは感染前の予防投与、並びに感染後の治療投与のいずれでも、マウスから摘出した肺組織での SARS-CoV-2 の感染性ウイルス量を有意に減少させた。



In vivo での SARS-CoV-2 感染に対するモルヌピラビルの予防及び治療効果

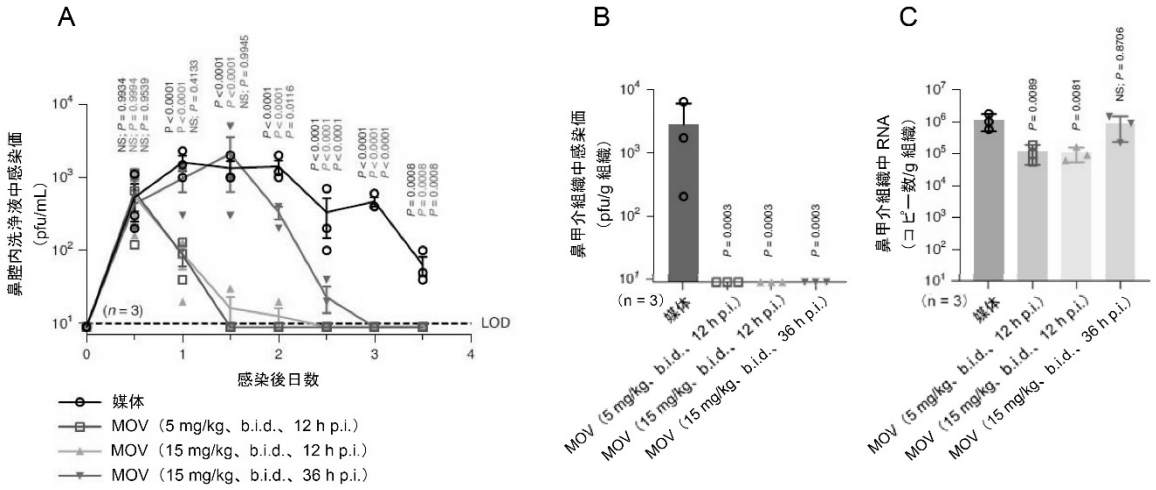
MOV：モルヌピラビル、pfu：プラーク形成単位、SARS-CoV-2：重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス 2

感染 24 時間（パネル a）又は 48 時間（パネル b）後にモルヌピラビル又は媒体の投与を開始したヒト肺組織移植マウスのヒト肺組織中の SARS-CoV-2 の感染価を示す（n = 8）。感染 12 時間前からモルヌピラビル又は媒体の投与を開始したヒト肺組織移植マウスの試験を 2 回実施し（各試験 n = 8）、ヒト肺組織中の SARS-CoV-2 の感染価を個別に（パネル c）又は併合して（パネル d）示す。感染価を Mann-Whitney の両側検定で比較した。水平線及び垂直線は、それぞれ中央値及び四分位範囲を示す。

②フェレット感染モデルでの SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス作用 [41)]

SARS-CoV-2 感染のフェレットモデルを用いて、モルヌピラビルを経口投与した際の、SARS-CoV-2 の感染に対する軽減効果及び伝播を阻止する効果を検討した。

フェレットに SARS-CoV-2（2019-nCoV/USA-WA1/2020 株）の 1×10^5 pfu を鼻腔内感染させることにより、鼻組織及び分泌物に高レベルの SARS-CoV-2 が検出される。この高レベルのウイルスにより本モデルで直接接触によるウイルスの伝播が認められる。感染フェレットにモルヌピラビルを 1 日 2 回投与することにより、上気道での SARS-CoV-2 のウイルス量が有意に低下し、非薬物投与接触動物へのウイルスの伝播が完全に抑制された。感染フェレットの鼻腔内洗浄液中のウイルス感染価はいずれの投与群（感染 12 時間後に 5 若しくは 15 mg/kg の 1 日 2 回投与を開始した群、又は感染 36 時間後に 15 mg/kg の 1 日 2 回投与を開始した群）でもモルヌピラビルの投与開始 12 時間以内に有意に減少した。鼻甲介のウイルス RNA は感染 4 日後でも検出可能であったが、感染性粒子数が有意に減少し、モルヌピラビルの投与による抗ウイルス作用が確認された。



フェレット感染モデルでの SARS-CoV-2 に対するモルヌピラビルの経口投与による治療効果

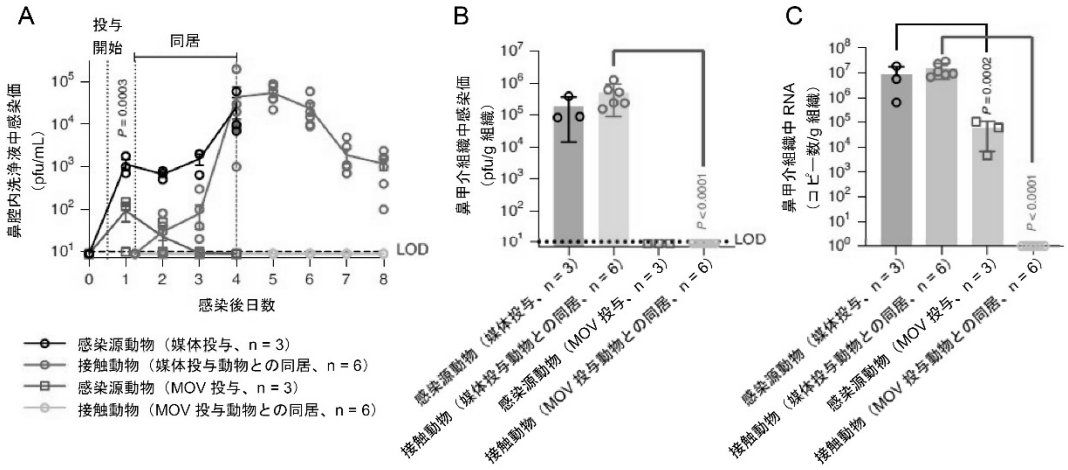
b.i.d.：1 日 2 回、h：時間、LOD（Limits of detection）：検出限界、MOV：モルヌピラビル、pfu：プラーク形成単位、p.i.：感染後、SARS-CoV-2：重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス 2

フェレットに 1×10^5 pfu の SARS-CoV-2（2019-nCoV/USA-WA1/2020 株）を鼻腔内感染させ、媒体又はモルヌピラビルを 1 日 2 回、感染 12 時間後（5 mg/kg 又は 15 mg/kg）又は感染 36 時間後（15 mg/kg）より経口投与した。鼻腔内洗浄液を 1 日 2 回、採取した。パネル A に感染フェレットの鼻腔内洗浄液中のウイルス感染価を示す。いずれのモルヌピラビル群でも投与開始 12 時間以内にウイルス感染価が有意に低下した。二元配置分散分析及び Dunnett の多重比較事後検定を用いて統計解析を実施した。感染 4 日後の感染フェレットの鼻甲介での感染粒子数及びウイルス RNA コピー数を、それぞれパネル B 及びパネル C に示す。一元配置分散分析及び Dunnett の多重比較事後検定を用いて統計解析を実施した。図には P 値を示す。各点は各動物の値を、折れ線グラフは平均±標準偏差を示す（パネル A）。棒グラフは平均±標準偏差を示す（パネル B 及びパネル C）。

追加の試験では、モルヌピラビルの経口投与により感染フェレットの鼻腔分泌物中の SARS-CoV-2 のウイルス感染価が減少し、非薬物投与接触動物に対するウイルスの伝播を抑制した。

SARS-CoV-2 を感染させたフェレットに、感染 12 時間後よりモルヌピラビルの 5 mg/kg 又は媒体の 1 日 2 回の投与を開始した。感染 30 時間後、各感染フェレットを 2 匹の非感染非薬物投与接触動物と同居させた。同居 3 日後に感染源動物を安楽死させ、接触動物を隔離し、さらに 4 日間観察した。媒体を投与した感染源動物と同居させた接触動物では、同居開始 20 時間以内より SARS-CoV-2 の排出がみられた。モルヌピラビルを投与した感染源動物と同居させた非薬物投与接触動物では、ウイルス（感染性粒子及びウイルス RNA）は検出されなかった。

モルヌピラビルの投与により感染源動物での鼻腔分泌物中の SARS-CoV-2 のウイルス感染価が減少し、感染源動物と接触動物を長期間同居させたにもかかわらず、非薬物投与接触動物へのウイルスの伝播を抑制した。



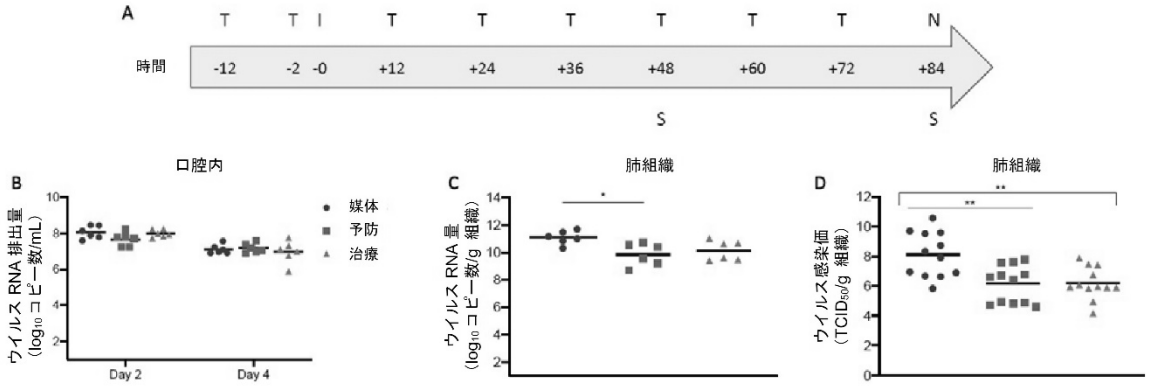
SARS-CoV-2 のフェレット感染モデルでの接触伝播に対する
モルヌピラビルの経口投与による防御効果

LOD：検出限界、pfu：プラーク形成単位、MOV：モルヌピラビル、SARS-CoV-2：重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス 2

フェレットに 1×10^5 pfu の SARS-CoV-2（2019-nCoV/USA-WA1/2020 株）を鼻腔内感染させ、感染 12 時間後より媒体又は 5 mg/kg のモルヌピラビルを 1 日 2 回、経口投与した。感染 30 時間後に、各感染源動物を 2 匹の非感染非薬物投与接触動物と同居させた。鼻腔内洗浄液を 1 日 1 回、採取した。同居 3 日後に感染源動物を安楽死させ、接触動物を隔離し、さらに 4 日間観察した。パネル A：モルヌピラビルを投与した感染源動物では投与開始 12 時間以内に媒体投与動物と比較してウイルス感染価が有意に低下した（$P = 0.0003$）。媒体投与感染源動物との接触動物では、同居開始 20 時間以内より SARS-CoV-2 の排出がみられた。二元配置分散分析及び Sidak の多重比較事後検定を用いて統計解析を実施した。感染源及びその接触動物からそれぞれ試験開始 4 及び 8 日後に摘出した鼻甲介での感染性粒子数をパネル B に、ウイルス RNA のコピー数をパネル C に示す。一元配置分散分析及び Sidak の多重比較事後検定を用いて統計解析を実施した。図には P 値を示す。パネル B では接触動物の群間比較で $P < 0.0001$、パネル C では感染源動物及び接触動物の群間比較で、それぞれ $P = 0.0002$ 及び $P < 0.0001$ であった。

③シリアンハムスター感染モデルでの肺組織での SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量及びウイルス感染価 [42)]

SARS-CoV-2 の感染及び疾患シリアンハムスターモデルで、モルヌピラビルを予防及び治療投与することにより、感染数日後の肺でのウイルス RNA 及び感染性ウイルス量が減少した。感染後に摘出した肺組織の病理組織学的検査では、媒体群と比較してモルヌピラビルを投与した動物で SARS-CoV-2 のヌクレオカプシドの抗原量の有意な低下及び肺病変の軽減がみられた。



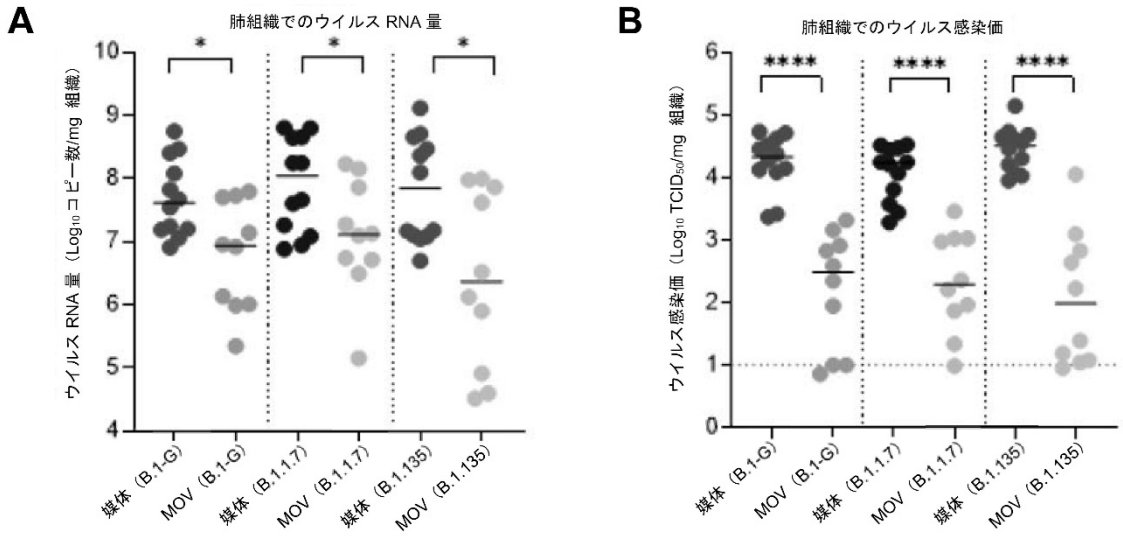
シリアンハムスター感染モデルでの SARS-CoV-2 のウイルス RNA の排出量、並びに肺組織でのウイルス RNA 量及び感染価

I：感染、N：剖検、RT-PCR：逆転写ポリメラーゼ連鎖反応、S：スワブサンプル、SARS-CoV-2：重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス 2、T：投与、$TCID_{50}$：50%組織培養感染量

パネル A：試験方法。ハムスターに SARS-CoV-2 を鼻腔内感染させた。予防投与ではモルヌピラビルを感染 12 及び 2 時間前に投与し、治療投与では感染 12 時間後より投与を開始した。いずれの投与群でも 1 日 2 回、試験終了まで 3 日間反復投与した。Day 4 に動物を安楽死させ、病理組織学的検査及びウイルス検査のために肺を摘出した。赤字は感染前、黒字は感染後の処置を示す。パネル B：口腔内のウイルス RNA 排出量。Day 2 及び 4 に口腔内スワブを採取し、ウイルスの排出を RT-PCR 法（ゲノム及びサブゲノム RNA のヌクレオカプシド遺伝子）により測定した。パネル C：肺組織中のウイルス RNA 量。下気道感染と相関する肺ウイルス量を RT-PCR 法（ゲノム及びサブゲノム RNA のヌクレオカプシド遺伝子）により測定した。パネル D：肺組織中のウイルス感染価。肺標本をホモジナイズし、Vero E6 細胞を用いて定量した。Reed-Muench 法を用いて感染価として $TCID_{50}$ 値を算出した。各動物からそれぞれ 2 つの肺標本を測定した（n = 12）。パネル B～D：●は媒体群、■は予防投与群、▲は治療投与群を示す。各点は各サンプルの値を、水平線は幾何平均値を示す。群間の差の検定には、一元配置分散分析後、Kruskal-Wallis 検定及び対応のある Wilcox 検定を実施した。*：$P < 0.05$、**：$P < 0.008$

④シリアンハムスター感染モデルでの SARS-CoV-2 の変異株の複製に及ぼすモルヌピラビルの影響 [43)]

SARS-CoV-2 の B.1-G（武漢株）、B.1.1.7（α 株）又は B.1.351（β 株）の変異株の 1×10^5 $TCID_{50}$ を感染させたシリアンハムスターにモルヌピラビルの 200 mg/kg/回を 1 日 2 回、経口投与することにより、肺組織 1 mg 当たりのウイルス RNA のコピー数が統計学的に有意に減少した。また、上記変異株の種類にかかわらず、肺組織でのウイルス感染価も有意に低下した。肺組織の累積病理組織学的スコアはいずれのモルヌピラビル群でも有意に改善し、B.1-G（武漢株）、B.1.1.7（α 株）又は B.1.351（β 株）の各変異株のスコアの中央値が、それぞれ 9.5 から 5.3（P = 0.0004）、7.8 から 5.2（P = 0.001）、8.0 から 4.3（P = 0.013）に減少した。モルヌピラビル群の肺組織では気管支肺炎はないか非常に限局的であり、血管周囲の炎症はないか限局的であり、血管周囲の浮腫はみられなかった。



シリアンハムスター感染モデルでの SARS-CoV-2 の変異株の肺組織でのウイルス RNA 量及び感染価

MOV：モルヌピラビル、SARS-CoV-2：重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス 2、$TCID_{50}$：50%組織培養感染量

パネル A：SARS-CoV-2 の B.1-G（武漢株）、B.1.1.7（α 株）又は B.1.351（β 株）の 1×10^5 $TCID_{50}$ を感染させたハムスターに媒体又はモルヌピラビル（200 mg/kg/回を 1 日 2 回）を投与したときの感染 4 日後の肺組織の 1 mg 当たりのウイルス RNA 量のコピー数（Log_{10} コピー数）。各動物の測定値及び中央値を示す。パネル B：SARS-CoV-2 の各変異株の 1×10^5 $TCID_{50}$ を感染させたハムスターに媒体又はモルヌピラビルを投与したときの感染 4 日後の肺組織の 1 mg 当たりのウイルス感染価（Log_{10} $TCID_{50}$）。各動物の測定値及び中央値を示す。いずれも Mann-Whitney *U* 検定を実施した。

*：P < 0.05、****：P < 0.0001。2 回の実験の結果を併合した。媒体群及びモルヌピラビル群の動物数は、それぞれ 12 匹及び 10 匹であった。

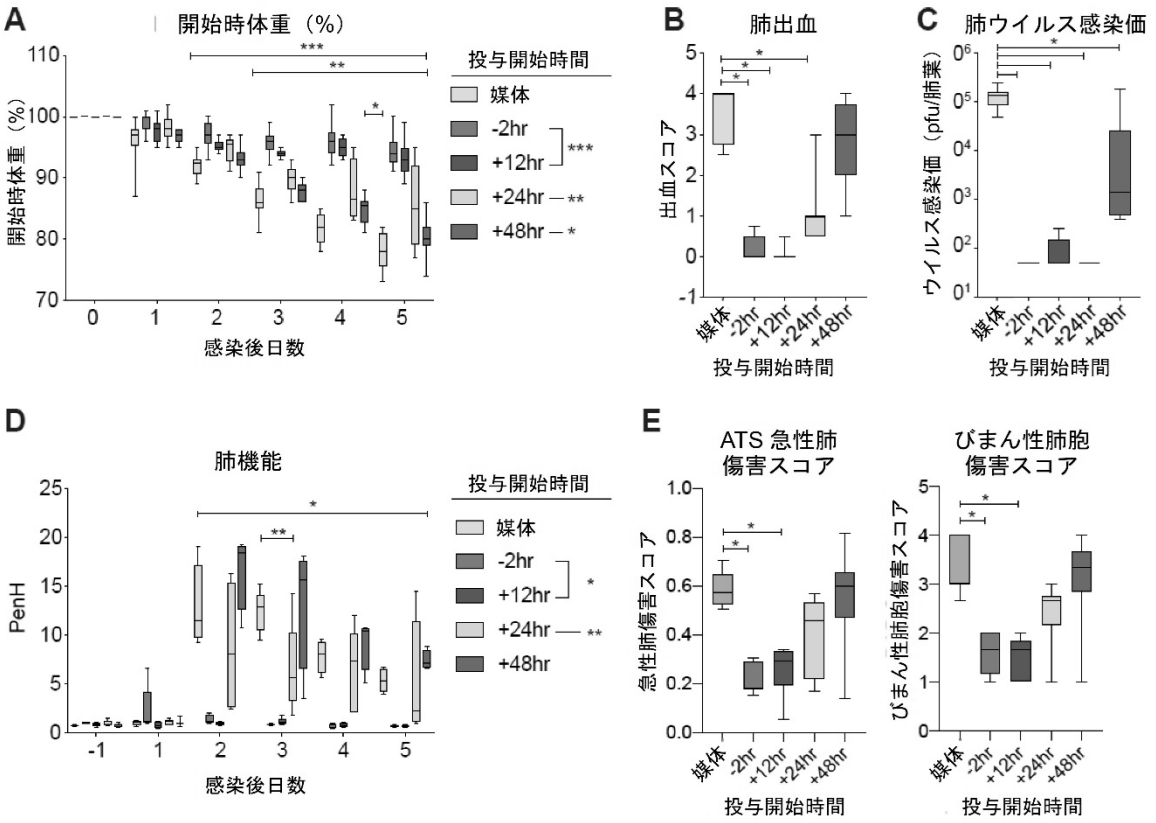
⑤SARS-CoV-1 及び MERS-CoV [31)]

SARS-CoV-1 又は MERS-CoV を感染させたマウスにモルヌピラビルを予防又は治療投与することにより、肺機能の改善とともに、体重減少及びウイルスの複製が低下した。

C57BL/6 マウスで種々の用量を投与した予防投与試験では、モルヌピラビルの 50、150 及び 500 mg/kg 又は媒体を、SARS-CoV-1（SARS-MA15 株）の鼻腔内感染 2 時間前及びその後は 12 時間ごとに感染後 5 日間投与した。SARS-CoV-1 の肺内ウイルス量は媒体群（6.5×10^4 pfu/mL）と比較してモルヌピラビルの 150 mg/kg 群（2.5×10^3 pfu/mL）及び 500 mg/kg 群（50 pfu/mL）で用量依存的に有意に減少した。モルヌピラビルは媒体群と比較して、体重減少を有意に抑制（50 mg/kg）又は阻止し（150 及び 500 mg/kg）、肺出血も有意に減少させた（500 mg/kg）。

C57BL/6 マウスでの追加試験では、モルヌピラビルの 500 mg/kg を SARS-MA15 株の 1×10^4 pfu の感染 2 時間前、又は 12、24 若しくは 48 時間後より、その後は 12 時間ごとに感染 5 日後まで投与した。いずれのモルヌピラビル群でも、媒体群と比較して肺内ウイルス量が有意に減少した。感染 2 時間前又は 12 時間後の治療により、媒体群と比較して有意な体重減少の抑制、肺出血の減少及び肺機能の改善が認められた。遅れて投与を開始（24 又は 48 時間）した場合では、感染動物での体重減少及び肺出血に対する効果は限定的であった。

hDPP4 288/330 マウスで、マウスに適応させた MERS-CoV の感染 2 時間前よりモルヌピラビル（50、150 及び 500 mg/kg）を投与することにより、媒体群と比較してマウスの体重減少、肺出血及びウイルスの複製（$P < 0.0001$、感染 5 日後）が抑制された。治療投与では、いずれの治療開始時間でも感染 6 日後の肺内ウイルス量が検出限界まで有意に低下した。MERS-CoV 感染後 12 時間以内の早期の治療開始では、モルヌピラビルにより体重減少及び肺出血が抑制された。



マウス感染モデルでの SARS-CoV-1 の複製及び病態に及ぼす
モルヌピラビルの予防及び治療投与の影響

ATS：American Thoracic Society、hr：時間、pfu：プラーク形成単位、PenH：enhanced pause、SARS-CoV-1：重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス 1
マウスに適応させた SARS-CoV-1（MA15 株）をマウスの鼻腔内に感染させた。パネル A：開始時体重に対する割合（%）（n = 10）。パネル B：パネル A のマウスの肺出血を 0 から 4 のスケールで評価しており、0 は正常なピンク色の健康な肺、4 はびまん性に変色した暗赤色の肺である。パネル C：パネル A のマウスの肺でのウイルス感染価をプラーク法により測定した。パネル D：動物の肺機能を全身プレチスモグラフィーにより毎日測定した（n＝5）。パネル E：モルヌピラビルを治療投与することにより、急性肺傷害が改善した。パネル A～D のアスタリスクは、一元配置分散分析及び Tukey（パネル A）又は Dunnett（パネル B～D）の多重比較検定による有意差を示す。

注）本剤の承認された効能又は効果は、「SARS-CoV-2 による感染症」である。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

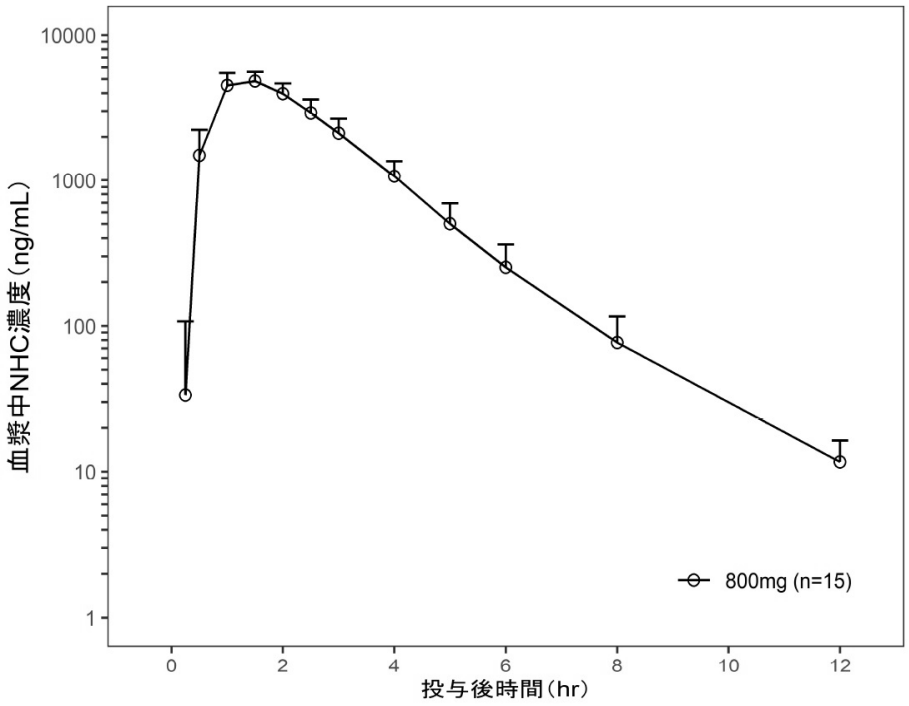
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

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。本項では NHC の薬物動態について記載した。

1) 単回投与（MK-4482-008 試験）[12),13)]

健康成人にモルヌピラビルカプセルを 800 mg の用量で単回経口投与した際の NHC の血漿中濃度推移及び血漿中薬物動態パラメータを以下に示す。モルヌピラビル 200～1,600 mg 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。



健康成人にモルヌピラビルカプセル 800 mg 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）

健康成人にモルヌピラビルカプセル 800 mg 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）	$AUC_{0\text{-}12hr}$[‡] （ng・hr/mL）
15	1.50 （1.00-2.00）	5000 （4450-5610）	12100 （11100-13300）

†：中央値（範囲）
‡：幾何平均（95%信頼区間）

※本剤の承認された用法及び用量は「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 日間経口投与する。」である。

2) 反復投与（MK-4482-008 試験）[12),13)]

健康成人にモルヌピラビルカプセルを 800 mg の用量で 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は以下のとおりであった。1 日 2 回の反復経口投与で得られた NHC の $AUC_{0\text{-}12hr}$ の累積係数は 1.05 であり、意味のある蓄積は認められなかった。この累積係数に基づく有効半減期は 2.73 時間であった。NHC は初回投与後に定常状態に達すると考えられる。

健康成人にモルヌピラビルカプセル 800 mg 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）	$AUC_{0\text{-}12hr}$‡ （ng・hr/mL）
13	1.50 （1.00-2.50）	4660 （4130-5260）	12700 （11600-13900）

†：中央値（範囲）
‡：幾何平均（95%信頼区間）

3) 生物学的同等性試験（MK-4482-011 試験）[44)]

クロスオーバー法により健康成人（64 例）にモルヌピラビル錠又はモルヌピラビルカプセルを 400 mg の用量で単回経口投与した際、得られた NHC の血漿中 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均比とその 90%信頼区間（モルヌピラビル錠／モルヌピラビルカプセル）は、それぞれ 0.98（0.93-1.03）及び 1.00（0.97-1.03）であった。幾何平均比の 90%信頼区間は事前に規定した同等域（0.8～1.25）の範囲内であり、モルヌピラビル錠はモルヌピラビルカプセルと生物学的に同等であった（外国人データ）。

※本剤の承認された用法及び用量は「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 日間経口投与する。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（MK-4482-011 試験）[44)]（MK-4482-008 試験）[12),13)]

健康成人 16 例にモルヌピラビル錠を 400 mg の用量で単回経口投与した際、NHC の C_{max} 及び AUC は、高脂肪食摂取後投与と空腹時投与で同程度であった（外国人データ）。

健康成人 6 例にモルヌピラビルカプセルを 800 mg の用量で単回経口投与した際、高脂肪食摂取後投与では空腹時投与に比べて NHC の T_{max} 中央値は 1.50 時間遅延し、C_{max} は 24%減少したが、AUC は両条件下で同程度であった。

本剤は、食事とは関係なく投与可能である。

※本剤の承認された用法及び用量は「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 日間経口投与する。」である。

2) 薬物相互作用試験 [45)]

臨床薬物相互作用試験は実施していない。

In vitro 試験の結果、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。（「Ⅶ. 6. 代謝」の項参照）。

＜参考＞
モルヌピラビル及び NHC は、cytochrome P450（CYP）1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 の阻害剤でも、organic anion transporting peptide（OATP）1B1、OATP1B3、organic cation transporter（OCT）1、OCT2、organic anion transporter（OAT）1、OAT3、multidrug and toxin extrusion protein（MATE）1、MATE2K、multidrug resistance protein-2 efflux transporter（MRP2）、P-glycoprotein（P-gp）及び breast Cancer Resistance Protein efflux transporter（BCRP）の阻害剤でも、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の誘導剤でもない。よって、モルヌピラビル及び NHC が併用薬の曝露量に影響を及ぼす可能性は低い。
モルヌピラビルから NHC への加水分解は、広範な組織に存在するエステラーゼによるものと考えられることに加え、NHC の取込み及び NHC-TP への変換には、ピリミジンヌクレオチドの調節において重要な細胞に存在するトランスポーター及びリン酸化酵素が関与する。また、モルヌピラビルは主要なトランスポーター（P-gp 等）の基質ではなかった（「Ⅶ．8．トランスポーターに関する情報」の項参照）。よって併用薬が血漿中の NHC 又は組織中の NHC-TP の曝露量に影響を及ぼす可能性は低い。
以上のことから、臨床薬物相互作用試験は実施しなかった。

＜参考：レムデシビル併用の影響＞
レムデシビルの使用が NHC の曝露量に及ぼす影響を母集団薬物動態解析で評価した。レムデシビルを併用した被験者における NHC の曝露量は、レムデシビル非併用の被験者と同程度であった。レムデシビル非併用時に対する併用時の NHC の曝露量の幾何平均比（90%信頼区間）は 0.929（0.846～1.02）であった。

2. 薬物速度論的パラメータ [46)]

(1) 解析方法
「Ⅶ．3．(1) 解析方法」の項参照

(2) 吸収速度定数
該当資料なし

(3) 消失速度定数
該当資料なし

(4) クリアランス
母集団薬物動態解析から、NHC の見かけのクリアランス（CL/F）は 70.6 L/h と推定された。

(5) 分布容積
母集団薬物動態解析に基づき、NHC の見かけの分布容積は 131.9 L と推定され、NHC が末梢組織に分布することが示唆された。

(6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析 [46)]

(1) 解析方法

第Ⅱ相試験終了時点の母集団薬物動態モデルは、第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験のデータに基づき構築し、共変量の影響もモデルに含めた。このモデルは、主に第Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験のパート 2）から得られたデータを加えることで後に更新・改良した。

1) 第Ⅱ相試験終了時の母集団薬物動態解析

本解析で使用したデータは、健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（MK-4482-004 試験）、SARS-CoV-2 による感染症の非入院被験者を対象とした第Ⅱ相試験（MK-4482-006 試験）、及び SARS-CoV-2 による感染症を対象とした 2 つの試験（入院被験者を対象とした MK-4482-001 試験及び非入院被験者を対象とした MK-4482-002 試験）の第Ⅱ相パート（パート 1）から収集した（健康成人 100 例、SARS-CoV-2 による感染症の入院被験者 189 例及び SARS-CoV-2 による感染症の非入院被験者 260 例）。

NHC の薬物動態は、シグモイド型の吸収（消化管コンパートメントへの 0 次吸収とそれに続く中央コンパートメントへの 1 次吸収）及び 1 次消失を伴う線形の 2 コンパートメントモデルで記述された。

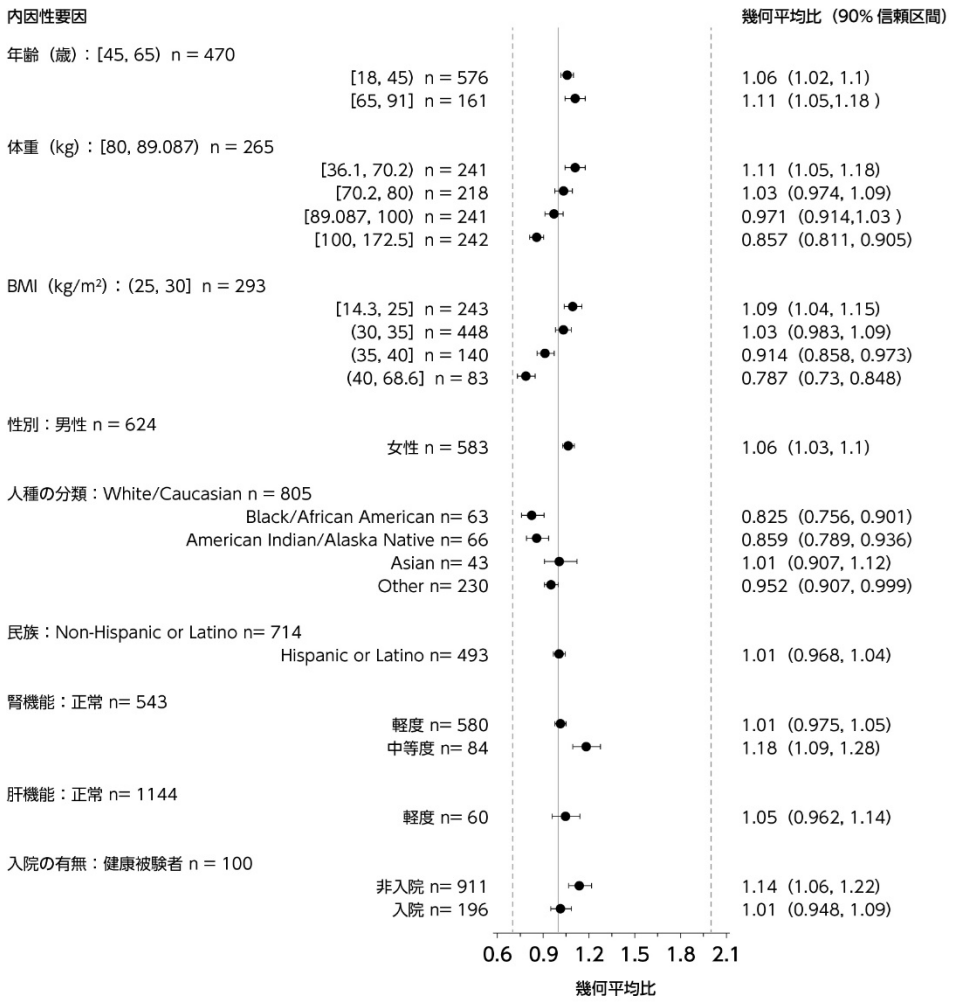
2) 第Ⅲ相試験の母集団薬物動態解析

第Ⅲ相試験の併合解析データセットでは、SARS-CoV-2 による感染症を対象としモルヌピラビル 800 mg を投与した MK-4482-001 試験の入院被験者 7 例及び MK-4482-002 試験の第Ⅲ相パート（パート 2）の非入院被験者 651 例から得られたデータを追加した。

第Ⅱ相試験終了時のモデルではシグモイド型の吸収モデルを採用したが、第Ⅲ相試験の更新モデルでは概して柔軟性の高いトランジットコンパートメントを用いて吸収過程を表現した。

(2) パラメータ変動要因

モルヌピラビル 800 mg は、内因性要因に関係なく、SARS-CoV-2 による感染症の患者に投与することができる。年齢、性別、人種又は民族に基づく用量調節は不要である。体重又は BMI は NHC の曝露量に影響を及ぼすことが示唆されたが、$AUC_{0\ 12hr}$ の幾何平均比及びその 90%信頼区間は臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲（0.7～2.0）内であり、用量調節を必要とするほどではなかった。



n：部分集団ごとの例数
[又は]：当該数値を含む
(又は)：当該数値を含まない

モルヌピラビル 800 mg を 1 日 2 回投与した際の NHC の定常状態時の $AUC_{0\text{-}12hr}$ に対する各内因性要因の影響

4. 吸収[47)]

モルヌピラビル（プロドラッグ）経口投与時の絶対的ヒトバイオアベイラビリティは得られていないが、血漿中モルヌピラビルがほとんど又は全く検出されていないことを考慮すると、無視できる程度と考えられる。

＜参考：ラット及びイヌ＞
モルヌピラビルを 30～300 mg/kg の用量でラット及びイヌに経口投与した際の NHC のバイオアベイラビリティは、それぞれ 52%及び 77%以上であった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

「Ⅶ．5．(5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ．6．(6) 授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

in vitro データによると、NHC は哺乳類で広範な組織に発現するヌクレオシド取り込みトランスポーター（concentrative nucleoside transporter：CNT 及び equilibrative nucleoside transporter：ENT）の基質である。NHC 及び NHC-TP を測定した動物を用いた組織分布試験から、ヒトにおける NHC は大部分の組織に広く分布すると予想される。

＜参考：イヌ[48)]＞

イヌにモルヌピラビル 100 mg/kg を単回経口投与した際の NHC 及び NHC-TP の組織分布

組織	Analyte	3 hr（μg/g）†	24 hr（μg/g）†
脳（嗅球）	NHC	3.7 ± 0.1	0.6 ± 0.3
	NHC-TP	0.3 ± 0.3	0.4 ± 0.3
	モルヌピラビル	BQL	BQL
脳（大脳辺縁系）	NHC	1.1 ± 0.6	0.3 ± 0.2
	NHC-TP	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.1
	モルヌピラビル	BQL	BQL
脾臓	NHC	12.8 ± 1.4	0.9 ± 0.0
	NHC-TP	31.1 ± 4.2	18.8 ± 5.3
	モルヌピラビル	BQL	BQL
肺	NHC	19.8 ± 3.8	3.2 ± 1.5
	NHC-TP	2.4 ± 2.8	2.5 ± 1.3
	モルヌピラビル	BQL	BQL
腎臓	NHC	38.0 ± 8.4	0.5 ± 0.2
	NHC-TP	2.1 ± 0.2	0.3 ± 0.0
	モルヌピラビル	0.3 ± 0.1	BQL

組織	Analyte	3 hr（μg/g）†	24 hr（μg/g）†
肝臓	NHC	15.0 ± 4.9	0.2 ± 0.0
	NHC-TP	4.4 ± 0.8	0.4 ± 0.1
	モルヌピラビル	BQL	BQL
心臓	NHC	15.0 ± 1.0	0.4 ± 0.1
	NHC-TP	5.9 ± 0.6	1.4 ± 0.3
	モルヌピラビル	BQL	BQL

N = 2、平均値 ± SD
BQL：below quantitation limit（定量下限）
NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、NHC-TP：*N*-ヒドロキシシチジン 5'-三リン酸
†：モル濃度に分子量を掛けて再計算した。分子量：NHC = 259.22、NHC-TP = 499.157。モルヌピラビル = 329.31

イヌにモルヌピラビルを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した際の NHC 及び NHC-TP の組織分布

組織	Analyte	100 mg/kg/day	300 mg/kg/day	1,000 mg/kg/day
		24 hr（μg/g）†	27-28 hr（μg/g）‡	28-30 hr（μg/g）§
脳（大脳辺縁系）	NHC	0.8 ± 0.3	1.1 ± 0.3	3.1 ± 0.8
	NHC-TP	1.0 ± 0.3	2.1 ± 1.4	5.7 ± 2.5
脳（嗅球）	NHC	1.7 ± 1.0	2.0 ± 0.2	5.1 ± 5.1
	NHC-TP	4.1 ± 6.0	2.2 ± 1.3	6.6 ± 2.6
脾臓	NHC	2.2 ± 0.4	8.5 ± 6.1	13.9 ± 6.9
	NHC-TP	101.2 ± 12.6	175.4 ± 61.0	177.5 ± 61.6
肺	NHC	7.9 ± 6.8	28.7 ± 30.2	25.4 ± 24.1
	NHC-TP	14.4 ± 13.1	108.2 ± 58.2	96.7 ± 46.5
腎臓	NHC	1.0 ± 0.6	2.6 ± 2.1	2.7 ± 0.9
	NHC-TP	4.9 ± 2.3	34.0 ± 42.5	20.8 ± 18.2
肝臓	NHC	1.7 ± 1.3	1.0 ± 0.8	1.9 ± 0.9
	NHC-TP	13.9 ± 7.3	14.4 ± 10.2	35.2 ± 4.3
心臓	NHC	1.9 ± 0.9	2.4 ± 2.4	3.6 ± 2.7
	NHC-TP	8.0 ± 1.5	10.5 ± 7.8	24.1 ± 14.0

N = 4、平均値 ± SD
NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、NHC-TP：*N*-ヒドロキシシチジン 5'-三リン酸
モル濃度に分子量を掛けて再計算した。分子量：NHC = 259.22、NHC-TP = 499.157
†：7 日間反復投与 24 時間後に脳、脾臓、肺、腎臓、肝臓、心臓を採取
‡：6 日間反復投与 27-28 時間後に脳、脾臓、肺、腎臓、肝臓、心臓を採取（毒性のため早期終了）
§：3 日間反復投与 28-30 時間後に脳、脾臓、肺、腎臓、肝臓、心臓を採取（毒性のため早期終了）

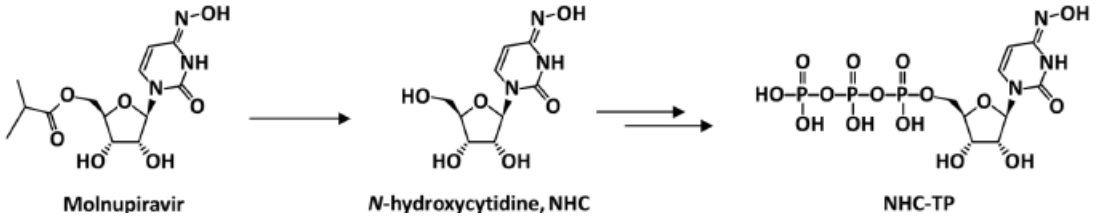
(6) 血漿蛋白結合率

NHC はヒト血漿蛋白に結合しない。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）。

6. 代謝 [49)]

(1) 代謝部位及び代謝経路

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。モルヌピラビルから NHC への変換には、広範な組織に分布するカルボキシルエステラーゼ（carboxylesterase 1：CES1 及び carboxylesterase 2：CES2）が関与している可能性が高い。細胞内に取り込まれた NHC は活性体である NHC-TP に変換され、内因性ピリミジンの代謝と同じ経路で Mitochondrial amidoxime reducing component（mARC）1、mARC2 及びシチジンデアミナーゼ等によりシチジン及びウリジンへ代謝され、消失する。



モルヌピラビルの代謝

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率 [50)]

モルヌピラビル及び NHC は主要な薬物代謝酵素の基質ではなく、また、主要な薬物代謝酵素に対する阻害作用又は誘導作用を示さなかった（*in vitro* 試験）。

基質としての評価：
「Ⅶ. 6. (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率」の項参照

阻害薬／誘導薬としての評価：
ヒト肝ミクロソームを用いて、モルヌピラビル及び NHC の CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 の酵素活性に対する可逆的阻害作用を 0.13～1,000 μM の濃度範囲で評価した。モルヌピラビル及び NHC について、1,000 μM においても評価したすべての CYP 分子種に対する阻害率は 50%未満であり、IC_{50} 値は評価した最高濃度である 1,000 μM を上回った。
ヒト肝ミクロソームを用いたモルヌピラビル及び NHC による CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 の酵素活性に対する時間依存的阻害作用を不活性化速度定数に基づいて評価した。10 及び 50 μM の濃度において、モルヌピラビル及び NHC は評価したいずれの CYP 分子種に対しても時間依存的な阻害作用を示さなかった。
ヒト凍結肝細胞を用いて、CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対するモルヌピラビル及び NHC の誘導作用を検討したところ、モルヌピラビル及び NHC は、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の酵素活性及び mRNA 量に対する誘導作用を示さなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

経口投与後、モルヌピラビルは吸収又は初回通過時に NHC に変換され、この変換には広範な組織に分布するカルボキシルエステラーゼ（CES1 及び CES2）が関与している。臨床では、血漿中モルヌピラビルはほとんど検出されない。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

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。また、内因性ピリミジンの代謝と同じ経路でシチジン及びウリジンへ代謝され、消失する。

7. 排泄 [51)]

健康成人 5 例にモルヌピラビルカプセルを 800 mg の用量で 1 日 2 回 5.5 日間反復経口投与した際、NHC の尿中排泄率は 3%であったことから、腎排泄は NHC の意味のある排泄経路ではないことが示唆されている（MK-4482-004 試験：外国人データ）。

※本剤の承認された用法及び用量は「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 日間経口投与する。」である。

8. トランスポーターに関する情報 [50)]

モルヌピラビル及び NHC は主要な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 は主要なトランスポーターに対する阻害作用を示さなかった（*in vitro* 試験）。

基質としての評価：*In vitro* では、NHC はヒトヌクレオシドトランスポーターである CNT1、CNT2、CNT3 及び ENT2 の基質であり、CNT1 はモルヌピラビルに対して比較的弱い基質認識性を示した。一方で、モルヌピラビル及び NHC は、いずれもヒト P-gp 及び BCRP の基質ではなかった。これらのデータに基づくと、他の薬剤とモルヌピラビルを併用投与した際、他の薬剤が血漿中の NHC 又は組織中の NHC-TP の曝露量に影響を及ぼす可能性は低い。

阻害作用の評価：ヒトトランスポーターである OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2-K、BCRP、P-gp 及び MRP2 に対するモルヌピラビル及び NHC の阻害作用を *in vitro* で評価した。これらの評価において、モルヌピラビル及び NHC は OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2-K 及び MRP2 に対して阻害作用を示さず、IC_{50} 値は評価した最高濃度である 100 μM を上回った。細胞毒性の可能性があるため、これらの細胞を用いた評価系では 100 μM よりも著しく高い濃度を検討しなかったが、膜小胞を用いた試験において、モルヌピラビル及び NHC は P-gp と BCRP に対して阻害作用を示さず、IC_{50} 値は評価した最高濃度である 1000 μM を上回った。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者 [52),53)]

(1) 腎機能障害者

非臨床及び臨床データから、腎機能障害が NHC の薬物動態に意味のある影響を及ぼす可能性は低い。

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。母集団薬物動態解析の結果、正常腎機能を有する被験者と比較して、軽度（eGFR：60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満）及び中等度（eGFR：30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満）の腎機能障害を有する被験者における NHC の AUC の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.01（0.975 ～1.05）及び 1.18（1.09 ～1.28）であり、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。また、臨床薬物動態試験において、重度腎機能障害患者（eGFR 30 mL/min/1.73m^2 未満）にモルヌピラビルを単回経口投与した際、NHC の $AUC_{0\text{-}inf}$ は健康成人の 1.24 倍（90%信頼区間：0.94, 1.64）であり、意味のある差はみられなかった（外国人データ）。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が、NHC の消失経路が腎排泄でないこと、及び軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者の結果に基づくと、臨床的に意味のある NHC の曝露量の増加がみられる可能性は低い。したがって、腎機能障害を有する患者に対する用量調節は不要である。

(2) 肝機能障害者

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。

非臨床データから、NHC の主要な消失経路は肝代謝ではないと考えられた。母集団薬物動態解析では、軽度肝機能障害が NHC の曝露量に及ぼす影響はごくわずかであった（正常肝機能を有する被験者と比較して、軽度肝機能障害を有する被験者における NHC の AUC の幾何平均比（90%信頼区間）は 1.05（0.962～1.14））。また、臨床薬物動態試験において中等度肝機能障害者（Child-Pugh 分類 B）にモルヌピラビルを単回経口投与した際、NHC の $AUC_{0\text{-}inf}$ は健康成人の 1.22 倍（90%信頼区間：0.92, 1.64）であり、意味のある差はみられなかった（外国人データ）。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。したがって、肝機能障害を有する患者に対する用量調節は不要である。

(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。

11. その他

＜参考：他の抗ウイルス剤との薬力学的相互作用＞

NHC とラミブジン、アバカビル、エムトリシタビン、ヒドロキシクロロキン、ネルフィナビル、リバビリン、ソホスブビル又はテノホビルとの間で SARS-CoV-2 に対する *in vitro* 抗ウイルス活性に相乗及び拮抗作用は認められないことから、モルヌピラビルとこれらの薬剤との間に薬力学的相互作用はないと考えられる。また、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎ウイルス（HBV）又は C 型肝炎ウイルス（HCV）に対して一般的に投与される抗ウイルス薬とモルヌピラビルを併用した場合も、相乗作用又は拮抗作用はないと考えられる。

注）ネルフィナビル及びソホスブビルは本邦では販売中止

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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［8.、9.4、9.5 参照］

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往がある患者に本剤を投与した場合、本剤の服用後に過敏症を起こす可能性があるため、禁忌とした。

2.2 動物実験で、臨床曝露量より高い曝露量ではあるものの、催奇形性及び胚・胎児致死が報告されているため、禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
妊娠する可能性のある女性への投与に際しては、本剤投与の必要性を十分に検討すること。また、投与が必要な場合には、次の注意事項に留意すること。［2.2、9.4、9.5 参照］
8.1 本剤投与開始前に十分な問診により患者が妊娠していないこと及び妊娠している可能性がないことを確認すること。
8.2 次の事項について、本剤投与開始前に患者に説明すること。
- 妊娠中に本剤を服用した場合、胎児に影響を及ぼす可能性があること。
- 本剤服用中に妊娠が判明した又は疑われる場合は、直ちに服用を中止すること。
- 本剤服用中及び最終服用後 4 日間における妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに医師、薬剤師等に相談すること。

（解説）
本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。しかし、妊婦への投与が報告されているため、妊婦及び妊娠する可能性のある女性への投与に関して注意喚起することとした。なお、収集した妊娠情報から、妊娠初期に妊娠していると気付かずに本剤を服用している報告が多いため、特に妊娠している可能性について十分な確認が必要である。

「Ⅰ．4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「Ⅷ．6. (4) 生殖能を有する者」、「ⅩⅢ．2. その他の関連資料」の項参照

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後4日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［2.2、8.、9.5 参照］

（解説）

本剤及び NHC の全身曝露期間に妊娠した場合、胚・胎児に悪影響を及ぼす可能性が否定できない。「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」（令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医薬安全対策課長連名通知）に基づき、本剤投与中及び最終投与後 4 日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明することを注意喚起することとした。

一般に血中から薬物が消失する期間として、半減期の 5 倍が用いられている。本剤の主要代謝物である NHC の半減期の最大値が 19 時間であることから、その半減期の 5 倍に相当する期間（4 日間）を最終投与後の避妊期間とした。

(5) 妊婦

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 20 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、8.、9.4 参照］

（解説）

妊娠中の女性に本剤を投与した臨床試験データはなく、ヒトで重大な先天異常、流産、母体又は胎児への有害な転帰のリスクは評価されていないが、動物実験での臨床曝露量より高い曝露量で認められた所見から、ヒト胚・胎児に悪影響を及ぼす可能性が否定できない（「Ⅸ．2．(5) 生殖発生毒性試験」の項参照））。したがって、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とした。

(6) 授乳婦

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。

ラットの授乳期にモルヌピラビルを投与したとき、出生児の血漿中に NHC が検出されている。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。

（解説）

ラットの妊娠 6 日から授乳 20 日にモルヌピラビルを投与した出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、出生児の血漿中に NHC が検出された（「Ⅸ．2．(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。ヒトにおける本剤の乳汁移行性は不明であるが、本剤及び NHC の全身曝露期間に授乳した場合、乳児に悪影響を及ぼす可能性が否定できない。したがって、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よう注意喚起することとした。

(7) 小児等

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。

（解説）
18 歳未満を対象とした臨床試験は実施しておらず、本剤の有効性及び安全性が確立していないため設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用
アナフィラキシー（頻度不明）

（解説）
製造販売後において、モルヌピラビルとアナフィラキシーとの因果関係が否定できない国内及び海外症例が集積されたため、設定した。（2022 年（令和 4 年）6 月 14 日付薬生安通知に基づく改訂）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上 2%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、紅斑、そう痒
過敏症			血管性浮腫

（解説）
承認予定の用法・用量で実施された MK-4482-002 試験第Ⅲ相パート（パート 2）において、治験薬投与中及び投与終了後 14 日以内に本剤群（710 例）で報告された副作用のうち、発現割合が 1%以上（8 例以上）の事象をすべて記載した。1%未満の欄には、社内医学専門家により本剤との因

果関係が「関連あり」と評価された事象のみを記載した。なお、発現割合は、治験担当医師が本剤に起因すると判断したすべての有害事象に基づき算出した。頻度不明の欄には、日本人健康成人を対象とした本剤の単回及び反復投与第 I 相試験（MK-4482-008 試験）で報告された中毒性皮疹、製造販売後に報告された紅斑、そう痒及び血管性浮腫を記載した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

MK-4482-002 試験 第Ⅲ相パート（パート 2）の APaT で認められた全ての副作用を下表に示す。

		本剤群		プラセボ群		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
試験患者数		710		701		1,411	
副作用発現例数		57	8.0	59	8.4	116	8.2
感染症および寄生虫症		1	0.1	0	0	1	0.1
	胃腸炎	1	0.1	0	0	1	0.1
血液およびリンパ系障害		2	0.3	1	0.1	3	0.2
	白血球減少症	0	0	1	0.1	1	0.1
	好中球減少症	1	0.1	0	0	1	0.1
	血小板増加症	1	0.1	0	0	1	0.1
代謝および栄養障害		0	0	1	0.1	1	0.1
	糖尿病	0	0	1	0.1	1	0.1
精神障害		6	0.8	3	0.4	9	0.6
	不安	2	0.3	0	0	2	0.1
	不眠症	3	0.4	3	0.4	6	0.4
	悪夢	1	0.1	0	0	1	0.1
神経系障害		11	1.5	6	0.9	17	1.2
	浮動性めまい	7	1	5	0.7	12	0.9
	頭痛	4	0.6	0	0	4	0.3
	末梢性ニューロパチー	0	0	1	0.1	1	0.1
眼障害		1	0.1	0	0	1	0.1
	霧視	1	0.1	0	0	1	0.1
耳および迷路障害		2	0.3	0	0	2	0.1
	回転性めまい	2	0.3	0	0	2	0.1
心臓障害		0	0	1	0.1	1	0.1
	動悸	0	0	1	0.1	1	0.1
胃腸障害		27	3.8	30	4.3	57	4
	腹痛	0	0	3	0.4	3	0.2
	上腹部痛	2	0.3	4	0.6	6	0.4
	便秘	1	0.1	0	0	1	0.1
	下痢	12	1.7	15	2.1	27	1.9
	口内乾燥	0	0	3	0.4	3	0.2
	消化不良	2	0.3	3	0.4	5	0.4
	胃炎	1	0.1	0	0	1	0.1
	胃食道逆流性疾患	0	0	1	0.1	1	0.1
	悪心	10	1.4	5	0.7	15	1.1
	膵炎	0	0	1	0.1	1	0.1
	嘔吐	2	0.3	2	0.3	4	0.3
肝胆道系障害		1	0.1	0	0	1	0.1
	黄疸	1	0.1	0	0	1	0.1

		本剤群		プラセボ群		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害		9	1.3	5	0.7	14	1
	血管浮腫	1	0.1	1	0.1	2	0.1
	皮膚炎	0	0	1	0.1	1	0.1
	アレルギー性皮膚炎	1	0.1	0	0	1	0.1
	多汗症	1	0.1	0	0	1	0.1
	そう痒症	1	0.1	1	0.1	2	0.1
	発疹	3	0.4	1	0.1	4	0.3
	小水疱性皮疹	1	0.1	0	0	1	0.1
	蕁麻疹	2	0.3	0	0	2	0.1
	アレルギー性そう痒症	0	0	1	0.1	1	0.1
筋骨格系および結合組織障害		1	0.1	2	0.3	3	0.2
	背部痛	1	0.1	0	0	1	0.1
	筋肉痛	0	0	1	0.1	1	0.1
	筋炎	0	0	1	0.1	1	0.1
腎および尿路障害		1	0.1	1	0.1	2	0.1
	腎機能障害	1	0.1	1	0.1	2	0.1
一般・全身障害および投与部位の状態		1	0.1	2	0.3	3	0.2
	胸部不快感	0	0	1	0.1	1	0.1
	疲労	1	0.1	0	0	1	0.1
	発熱	0	0	1	0.1	1	0.1
臨床検査		8	1.1	14	2	22	1.6
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	0.6	5	0.7	9	0.6
	アミラーゼ増加	2	0.3	1	0.1	3	0.2
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	0.3	3	0.4	5	0.4
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.1	1	0.1	2	0.1
	血中クレアチニン増加	0	0	1	0.1	1	0.1
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.1	1	0.1	2	0.1
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1	0.1	1	0.1
	ヘモグロビン減少	0	0	1	0.1	1	0.1
	リパーゼ増加	2	0.3	1	0.1	3	0.2
	肝機能検査異常	0	0	1	0.1	1	0.1
	好中球数減少	0	0	1	0.1	1	0.1
	血小板数減少	0	0	1	0.1	1	0.1
	トランスアミナーゼ上昇	0	0	1	0.1	1	0.1
	肝酵素上昇	0	0	1	0.1	1	0.1

MedDRA-J Ver. 24.1

APaT（All Participants as Treated）：無作為化された治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者

・表中の副作用は、報告された副作用名を ICH 国際医薬用語集日本語版（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA/J Version24.1）の基本語（Preferred Terms：PT）に読み替えて記載している。

・報告された副作用が、MedDRA/J で同一の PT に集約される場合は同一の副作用とし、同一症例に同一副作用（PT）が複数回発現した場合、これらを 1 例 1 件として集計した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

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。加えて、rasH2 トランスジェニックマウスを用いた6ヵ月間投与がん原性試験において、発がん性は認められなかった。

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6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21倍までを1ヵ月間投与）及びイヌ（臨床曝露量の2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。

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

15.2.1 細菌を用いた変異原性試験の結果が陽性であったことから、その他の遺伝毒性試験及びがん原性試験の結果も含めて本項に記載することとした。

15.2.2 3ヵ月間投与毒性試験において急速に成長しているラットの長骨に骨端軟骨成長板の肥厚がみられたことから、その他の反復投与毒性試験の結果も含めて本項に記載することとした。

15.2.3 イヌの反復投与毒性試験において骨髄毒性がみられたことから、その他の反復投与毒性試験（15.2.2 項参照）の結果も含めて本項に記載することとした。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験 [54)]

試験	動物・試料	投与経路	投与量†又は濃度	結果
心血管系				
hERG 電流に及ぼす影響（モルヌピラビル）	HEK-293 細胞	*in vitro*	0、30 μM	hERG 電流に対するモルヌピラビルの IC_{50} 値は 30 μM（臨床曝露量の 1,000 倍に相当）超と推定された。
hERG 電流に及ぼす影響（NHC）	HEK-293 細胞	*in vitro*	0、30、100、300 μM	hERG 電流に対する NHC の IC_{50} 値は 300 μM（臨床曝露量の 30 倍に相当）超と推定された。
心血管機能評価	雄イヌ（4 匹）	経口	0、2、6、17 mg/kg	モルヌピラビルの投与に関連する変化は認められなかった。
心血管機能評価	雄イヌ（4 匹）	経口	0、50 mg/kg	モルヌピラビルの投与に関連する変化は認められなかった。
呼吸系				
肺機能評価	雄ラット（6 匹/群）	経口	0、50、150、500 mg/kg	モルヌピラビルの投与に関連する変化は認められなかった。
中枢神経系				
神経薬理学的評価	雄ラット（10 匹/群）	経口	0、50、150、500 mg/kg	モルヌピラビルの投与に関連する変化は認められなかった。

†：*in vivo* 試験の無影響量を下線で示した。

hERG：Human ether-à-go-go-related gene（ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子）、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン

※非臨床試験における NHC の臨床曝露比は、COVID-19 の成人患者に 800 mg のモルヌピラビルを 12 時間間隔で投与したときの母集団薬物動態解析で推定された NHC の曝露量（C_{max} の平均値は 10 μM）に基づいて算出した。

(3) その他の薬理試験

1) 副次的薬理試験 [55)]

各種受容体等に対する阻害作用（参考情報）

モルヌピラビル及び NHC は、いずれも 108 種類の酵素、受容体又はイオンチャネルのうち 107 種類に対して、10 μM で 50%以上の阻害作用を示さなかった。モルヌピラビル及び NHC は、ヒト COX-2 に対して 10 μM でそれぞれ 62%及び 52%の阻害作用を示し、そのときの推定 IC_{50} 値は、それぞれ 6.33 及び 15.1 μM であった。モルヌピラビルの IC_{50} 値は 800 mg を 12 時間間隔で投与したときの臨床でのモルヌピラビルの C_{max} 値（0.026 μM）の 243 倍超である。NHC の IC_{50} 値は *in vitro* の培養細胞での SARS-CoV-2 に対する NHC の EC_{50} 値（0.32～2.66 μM）の 5.7～47 倍超であり、臨床用量である 800 mg を 12 時間間隔で投与したときの臨床での NHC の C_{max} 値（10 μM）よりも高値であった。

2. 毒性試験 [56)]

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性は、マウス、ラット及びイヌを用いた用量設定試験で評価した。

動物種	投与経路	投与量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）
雌雄マウス（3 匹/群）	経口	NHC：500、1,000、1,500、2,000	雌雄：>2,000
雌雄ラット（2 匹/群）	経口	500、1,000、1,500、2,000	雌雄：>2,000
雌雄イヌ（1 匹/群）	経口	300、500、1,000、2,000	雌雄：>2,000

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与経路	投与量／期間	結果
雌雄 マウス 10 匹/群	経口	NHC：0、 200、500、 1,000 mg/kg/日 7 日間	NHC の投与に関連する変化は認められなかった。
雌雄 マウス 10 匹/群	経口	0、100、 300、700、 2,000 mg/kg/日 28 日間	全投薬群（臨床曝露量の 21 倍相当まで投与）の雄で平均体重増加量の減少がみられ、対照群と比較して 100、300、700 及び 2,000 mg/kg/日群でそれぞれ 28%、24%、56%及び 77%減少し、700 及び 2,000 mg/kg/日群では統計学的に有意な減少であった。 雌では、700 及び 2,000 mg/kg/日群で平均体重増加量の減少（いずれも 30%）が認められた。 無毒性量は 300 mg/kg/日であった。
雌雄 ラット 5 匹/群	経口	0、200、700、 2,000 mg/kg/日 7 日間	2,000 mg/kg/日群（雌及び雄の曝露量は臨床曝露量のそれぞれ 68 及び 102 倍に相当）の雄で、一般状態の変化（被毛の汚れ、立毛、粗毛及び脱水を示す変化）、平均体重（対照群と比較して 15%）の統計学的に有意な減少、血液学的パラメータの変化（網状赤血球数の減少、白血球数及びリンパ球の絶対数の減少）が認められた。肝酵素（ALT 及び AST）のごく軽度の増加を含む血液化学的検査値に変化が認められた。 2,000 mg/kg/日群の雌では、ALT、カルシウム、グルコース及び無機リンの軽度の増加が認められた。
雌雄 ラット 15 匹/群	経口	0、50、150、 500 mg/kg/日 28 日間	モルヌピラビルに関連した変化は、投与期間終了時に 500 mg/kg/日群の雌雄でみられた肝臓重量（脳重量に対する相対重量として雌雄で 12%～17%）の増加であった。 リンパ球百分率は、500 mg/kg/日を投与したラットにおいても通常みられる範囲内であった。 投与期間及び休薬期間の終了時に、500 mg/kg/日群の骨髄検査（骨髄球系：赤芽球系比を含む）に変化は認められなかった。 無毒性量は 500 mg/kg/日（雌及び雄の曝露量は臨床曝露量のそれぞれ 5 及び 9 倍に相当）以上であった。

動物種	投与経路	投与量／期間	結果
雌雄 ラット 10 匹/群	経口	0、150（雄のみ）、200（雌のみ）、500、1,000 mg/kg/日 約 3 ヵ月間	対照群と比較して、平均体重増加量の減少が雄の 150、500 及び 1,000 mg/kg/日群（それぞれ 13%、25%及び 55%の減少）並びに雌の 500 及び 1,000 mg/kg/日群（それぞれ 8%及び 9%の減少）にみられた。体重増加量の減少は、これらの群における週平均の摂餌量のごく軽度から軽度の減少と関連していた。体重及び摂餌量の変化は 200 mg/kg/日の雌では認められなかった。 骨及び軟骨の毒性が、長骨（大腿骨及び脛骨）に、雄では 500 mg/kg/日（臨床曝露量の 6 倍に相当）以上、雌では 1,000 mg/kg/日（臨床曝露量の 10 倍に相当）の投与で認められた。これらの所見は、骨端軟骨成長板の厚さの増大による骨形成の低下であり、1,000 mg/kg/日群の雄で骨幹端骨梁の種々の程度の減少及び同群の雌雄で関節軟骨の肥厚も認められた。500 mg/kg/日群の雄にも関節軟骨のごく軽度の肥厚が認められた。本試験でみられたその他の軟骨の所見として、雄の 500 mg/kg/日以上の投与で気管軟骨の軟骨細胞の細胞質にごく軽度から軽度の変化が認められた。 無毒性量は雄で 150 mg/kg/日（臨床曝露量の 0.8 倍に相当）、雌で 500 mg/kg/日（臨床曝露量の 4 倍に相当）であった。
雌雄 イヌ 2 匹/群	経口	0、100、300、1,000 mg/kg/日 7 日間	300 mg/kg/日以上の用量は最大耐量を超えていた。一般状態に毒性変化（横臥位、粘膜蒼白、口腔内の潰瘍形成等）及び顕著な体重減少が認められたため、早期に剖検した。投与前の体重との比較で、用量反応性で進行性の平均体重の減少が、概して 300 mg/kg/日以上の群では投与 4 日に、100 mg/kg/日群では投与 5 日にみられ、関連して摂餌量の減少も認められた。雄の 300 mg/kg/日以上の群及び雌の全投薬群で、被験物質に関連した変化（活動性低下、嘔吐、下痢、半眼を含む）が認められた。血液学的検査での変化は、300 mg/kg/日以上の群にみられたリンパ球絶対数の重度の減少であった。血液化学的検査では、背景値との比較において、300 mg/kg/日以上の群で用量反応性の変化として、AST、ALP/ALT（1,000 mg/kg/日群）、総コレステロール及びトリグリセリドの増加並びにカリウム、クロール及びカルシウムの減少がみられた。 肉眼的病理検査では、全投薬群で主に消化管（口腔、食道、小腸及び大腸を含む）に赤色及び／又は暗色巣、粘膜の変色（暗色化、赤色化及び／又は緑色化）及び肥厚がみられた。臓器重量では、用量反応性の変化が生殖器で最も多く、300 mg/kg/日以上の群の肝臓、脾臓及び胸腺にも認められた。

動物種	投与経路	投与量／期間	結果
雌雄 イヌ 5 匹/群	経口	0、6、17、 50 mg/kg/日 28 日間	17 及び 50 mg/kg/日群（臨床曝露量の 2 倍に相当まで投与）では、主に重度の体重減少、長期の摂餌量低下及び／又は血液学的検査での重度の変化がみられたため投与を早期（それぞれ投与 21～22 日及び投与 12～14 日）に終了した。 赤色又は黒色の糞便、活動性低下、口腔粘膜の赤色域及び／又は軽度の出血が 17 及び 50 mg/kg/日群にみられた。 投与期間及び休薬期間終了後の剖検で、消化管（口腔粘膜及び食道から大腸まで）、膀胱、胆嚢、縦隔組織の赤色化が 50 mg/kg/日群の雄で最も広範囲にみられた。 骨髄への影響として、17 mg/kg/日（臨床曝露量の 0.4 倍に相当）以上の群ですべての造血系細胞に有害な変化がみられ、その結果として血液学的検査値（総白血球数、リンパ球数、好中球数、網状赤血球数、赤血球数及び血小板数を含む）に変化が認められた。 血液学的検査値の変化の程度は投与 7 日に比較的軽度であり、投与を継続した投与 14～21 日後により重度の変化がみられた。骨髄の変化は、約 1 週間（50 mg/kg/日群）又は少なくとも 1 ヵ月間（17 mg/kg/日群）の休薬期間後に、それぞれ部分的又は完全に回復した。 無毒性量及び最大耐量は 6 mg/kg/日であった。

※非臨床試験における NHC の臨床曝露比は、COVID-19 の成人患者に 800 mg のモルヌピラビルを 12 時間間隔で投与したときの母集団薬物動態解析で推定された NHC の曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$ の平均値は 68 μM·h）に基づいて算出した。

(3) 遺伝毒性試験

モルヌピラビルの変異原性及び遺伝毒性を、遺伝子に対する潜在的影響を検出するためにデザインされた規制上の標準的な *in vitro* 及び *in vivo* 試験並びにフォローアップの試験で包括的に評価した。総合的な結論として、モルヌピラビルは *in vivo* において変異原性及び遺伝毒性を示さなかった。細菌を用いた（*in vitro*）復帰突然変異試験において、モルヌピラビル及び NHC は突然変異を誘発した。*In vitro* 及び *in vivo* 試験で、モルヌピラビルは染色体異常を誘発しなかった。最新の規制ガイダンス（ICH S2(R1)、ICH M7(R1)、WHO/IPCS（International Program on Chemical Safety））において、*in vitro* の陽性結果の *in vivo* での生物学的な意義を検証することを目的としたフォローアップの *in vivo* 試験の実施が推奨されていることから、*in vitro* 変異原性試験の陽性結果の *in vivo* での意義を理解するために、ラットを用いた 2 つの頑健な *in vivo* 変異原性試験（ラットを用いた Pig-a 突然変異試験及び Big Blue®トランスジェニックラットを用いた *cII* 遺伝子座における突然変異試験）を実施した。これらのげっ歯類を用いた試験は、国際機関及び OECD TG 488 が推奨するガイドラインに従って実施した。Pig-a 突然変異試験では網状赤血球及び赤血球で、Big Blue®トランスジェニックラットを用いた *cII* 遺伝子座における突然変異試験では骨髄（急速に増殖している組織）、肝臓（緩徐に増殖している組織、高度の代謝能を有する）及び精巣上体尾部精子（雄の生殖細胞）を含む標準的な組織／細胞で評価した。これらの動物には、最大耐量（500 mg/kg/日）までの用量で、臨床投与期間（5 日間）よりも長い投与期間（28 日間）にわたりモルヌピラビルを投与した。これらの *in vivo* 突然変異試験の結果が陰性であったことから、*in vitro* での変異原性は哺乳類の *in vivo* での意義を持たないことを示す強固なエビデンスを得た。*In vitro* での結果が哺乳類の *in vivo* に外挿していない理由としては、*in vitro* の試験条件と比較して、動物丸ごとのモデルでは代謝、薬物動態、曝露、複製及び DNA 修復過程が異なることなどが考えられる。

＜NHC の細菌を用いた復帰突然変異試験＞
本試験では、外因性の代謝活性化系の存在下及び非存在下で、ネズミチフス菌の TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに大腸菌の WP2uvrA の遺伝子座における NHC の復帰突然変異誘発性を評価した。
本試験条件下では、NHC は大腸菌の WP2uvrA では代謝活性化系の有無にかかわらず 5 μg/plate 以上の用量で陽性であり、ネズミチフス菌の TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 では代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった。

＜モルヌピラビルの細菌を用いた復帰突然変異試験＞
細菌を用いた *in vitro* 復帰突然変異試験で モルヌピラビルの変異原性を評価した。TA1537、TA98、TA100 及び TA1535 では代謝活性化系の存在下及び非存在下で陰性の基準を満たし、TA102 及び WP2uvrA では代謝活性化系の存在下及び非存在下で陽性の基準を満たした。
細菌での変異原性陽性結果の根底にある機序は、細菌の DNA に取り込まれた結果と考えられる。フォローアップ試験として実施した 2 つの異なるげっ歯類変異原性モデルを用いた試験では、細菌を用いた変異原性が *in vivo* モデルに外挿できないことが確認された。*In vivo* モデルで変異原性が認められなかった理由は、*in vitro* の試験条件と比較して、*in vivo* 哺乳類モデルでは代謝、薬物動態、曝露、複製及び DNA 修復過程が異なることと関連している可能性がある。

＜TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験＞
外因性の代謝活性化系の存在下及び非存在下の両条件で、短時間（4 時間）及び長時間（27 時間）処理した際の TK6 細胞におけるモルヌピラビルの小核誘発性を評価した。代謝活性化系の存在下及び非存在下で 4 時間処理並びに代謝活性化系の非存在下で 27 時間処理した TK6 細胞において、モルヌピラビルの小核誘発性は陰性であった。

＜ラットを用いた *in vivo* 小核試験＞
本試験の目的は、SD ラットに 500、1,000 又は 2,000 mg/kg/日の用量で 2 日間強制経口投与した際のラット骨髄の多染性赤血球において、モルヌピラビルの小核誘発性を評価することである。
本試験の条件下、モルヌピラビルの染色体異常及び／又は有糸分裂装置崩壊の誘発性は陰性であった。

＜ラットを用いた *in vivo* Pig-a 突然変異試験＞
本試験の目的は、SD ラットに 1 日 1 回 28 日間強制経口投与した際のモルヌピラビルの遺伝毒性を、循環血中の赤血球における Pig-a（*phosphatidyl inositol glycan, class A* 遺伝子）突然変異試験を用いて評価し、細菌で観察された変異原性が丸ごとの哺乳類動物に関連するか否かについて理解を深めることである。
モルヌピラビルを 500 mg/kg/日までの用量で投与した結果、赤血球及び網状赤血球における変異体の発現頻度は未処置の対照動物における背景データの自然発現頻度と同程度であった。最高用量の 500 mg/kg/日での赤血球及び網状赤血球における変異体の平均発現頻度は細胞 100 万個あたりそれぞれ 2.6 及び 10.98 個で、個別値は試験実施施設で観察されている未処置の対照動物における背景データ（赤血球で 0.4～7.78 個及び網状赤血球で 0.57～16.08 個）の範囲（及び 95%上限値）内であったことから、生物学的意義はないと考えられた。しかし、同時に投与した陰性対照群と比較したとき、すべてのモルヌピラビル群の赤血球及び 500 mg/kg/日群の網状赤血球における変異体の発現頻度に統計学的に有意な増加（$p \leq 0.05$）が認められた。適切な傾向検定で解析しても、同時対照と比較したこれらの増加に統計学的に有意な用量反応関係は認められず、これらの結果は陰性の判定基準の 3 分の 2 及び陽性の判定基準の 3 分の 1 に一致した。試験計画書によると、

陽性又は陰性の判定は 3 つの基準をすべて満たされなければならず、そうでなければ、試験結果は「不確か」に分類され、これは *in vivo* Pig-a 突然変異試験に関する International Workshop on Genotoxicity Testing Workgroup の勧告に一致している。
以上、結果の判定基準に従い、モルヌピラビルを 500 mg/kg/日までの用量で 1 日 1 回 28 日間投与した際の雄ラットの循環血中の赤血球及び網状赤血球における変異原性については、不確かと判定された。
化学的リスク評価のための変異原性試験に関する WHO/IPCS Harmonized Scheme によると、*in vivo* 変異原性試験で不確かな結果が得られた際のフォローアップ試験として 2 回目の *in vivo* 試験が推奨され、その試験はケースバイケース（通常は TK、代謝及び作用機序に応じて異なるエンドポイント又は異なる組織）で選択されるべきであり、その結果で「陽性」又は「陰性」を判定すべきである。本ケースでは、フォローアップ試験として Fischer 344 Big Blue®トランスジェニックラットを用いた *cII* 遺伝子座における *in vivo* 突然変異試験を選択した。本試験はげっ歯類のトランスジェニック動物を用いた突然変異試験であり、経済協力開発機構（Organisation for Economic Co-operation and Development：OECD）の試験ガイドライン（OECD Test Guideline 488、2020）に掲載されている。急速に増殖している組織である骨髄及び緩徐に増殖している組織である肝臓における突然変異の発現頻度を評価した。

＜Fischer 344 Big Blue®トランスジェニックラットを用いた *cII* 遺伝子座における *in vivo* 突然変異試験＞
本試験の目的は、Fischer 344 Big Blue®雄トランスジェニックラットにモルヌピラビルを 28 日間連日強制経口投与した際の肝臓、骨髄及び精巣上体（精子）における *cII* 遺伝子座における突然変異の発現頻度に及ぼすモルヌピラビルの影響を検討することである。
本試験の条件下において、500 mg/kg/日までの用量を含むモルヌピラビルの投与は、雄の Fischer 344 Big Blue®トランスジェニックラットの肝臓、骨髄及び精巣上体における *cII* 突然変異体の誘発に対して陰性であった。
結論として、2 つの異なるげっ歯類変異原性モデルにおいて、モルヌピラビルを投与した際の突然変異の発現頻度は背景値と相違はなかった。ラットの末梢血を用いた Pig-a 突然変異試験では、同時対照群と比較して変異体の発現頻度に軽微で不確かな増加が認められたものの、Fischer 344 Big Blue®トランスジェニックラットを用いた試験では増加は再現されなかった。ICH S2(R1)（再現性のない不確かな結果は全体として陰性である）に合致していること、及び変異原性試験に関する WHO/IPCS Harmonized Scheme の基準に従って実施した総合的な変異原性評価に基づくと、*in vivo* 変異原性試験の全体としての評価からモルヌピラビルは哺乳動物の *in vivo* において遺伝毒性がないことが示された。

＜その他：独立した外部試験機関からの遺伝毒性データ＞
ノースカロライナ大学の独立した学術系研究室で実施された *in vitro* 変異原性試験では、哺乳動物細胞（CHO 細胞）を NHC で 32 日間連続曝露した際に、*hprt* 遺伝子座における変異体発現頻度が濃度依存的に増加したことが示されている [57]。
本試験の曝露期間（32 日間）は OECD の規制上の試験ガイドライン（OECD Test Guideline 476）で推奨されている最長の曝露期間（6～24 時間）より極めて長く、本試験は極端な条件下で実施されたものであった。加えて、適切な細胞毒性評価がなく、そのため生存細胞あたりの変異発現頻度が算出されていないこと、培養ごとの自然突然変異の発現頻度に大きなばらつきがあること、32 日間の連続曝露期間でシチジン及びウリジンの蓄積によりヌクレオシドプールに不均衡が生じた可能性があることから [58]、結果の解釈及び既存の *hprt* 遺伝子座における変異原性試験の公表結

果との比較に問題がある。したがって、この非標準的な *in vitro* 変異原性試験に関する情報は、ヒトのリスクについて意味のある情報を示していない。

(4) がん原性試験

rasH2 トランスジェニックマウス（25 匹/性/群）にモルヌピラビルを 0、30、100 又は 300 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 6 ヵ月間経口投与した。高用量の 300 mg/kg/日は、別途実施した用量設定試験の結果に基づいて過剰な毒性がみられない用量として設定した。

本 6 ヵ月間投与がん原性試験において、いずれの投与群にもモルヌピラビルに関連する腫瘍性変化は認められず、モルヌピラビルに発がん性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

＜雌ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験＞

雌ラット（毒性評価：22 匹/群、曝露評価：8 匹/群）に交配の約 2 週間前から交配期間を通して着床までモルヌピラビルを 0、100、250 又は 500 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回経口投与した。

モルヌピラビルに関連する母動物毒性並びに受胎能及び初期胚発生に対する影響は認められず、雌ラットの一般毒性及び受胎能パラメータについての無毒性量は 500 mg/kg/日（臨床曝露量の 2 倍に相当）以上であった。

＜雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験＞

雄ラット（毒性評価：22 匹/群、曝露評価：8 匹/群）に交配の約 2 週間前から交配期間を通して計画屠殺の前日まで（合計約 6 週間）モルヌピラビルを 0、100、250 又は 500 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回経口投与した。

500 mg/kg/日群の親動物で平均体重、体重増加量及び摂餌量の減少が認められたが、変化の程度に基づくと有害なものではなかった。雄ラットの一般毒性及び受胎能についての無毒性量はいずれも 500 mg/kg/日（臨床曝露量の 7 倍に相当）以上であった。受胎能及び初期胚発生には、モルヌピラビルに関連した影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

＜ラットの胚・胎児発生に関する予備試験＞

ラット（毒性評価：8 匹/群、曝露評価：8 匹/群）の妊娠 6～17 日にモルヌピラビルを 0、100、200、500 又は 1,000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回経口投与した。

母動物では 1,000 mg/kg/日で死亡を含む毒性が認められたが、500 mg/kg/日では母動物毒性は認められなかった。発生毒性としては、1,000 mg/kg/日（臨床曝露量の 8 倍に相当）で着床後死亡、胎児発育遅延（体重減少及び骨化遅延）、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）が認められた。500 mg/kg/日（臨床曝露量の 3 倍に相当）では、発生毒性として平均胎児体重の減少がみられた。

＜ラットの胚・胎児発生に関する試験＞

ラット（毒性評価：20 匹/群、曝露評価：8 匹/群）の妊娠 6～17 日にモルヌピラビルを 0、100、250 又は 500 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回経口投与した。

母動物毒性として、500 mg/kg/日（臨床曝露量の 3 倍に相当）で体重増加量の減少及び摂餌量の一過性の減少がみられた。発生毒性としては、500 mg/kg/日で胎児の発育遅延（胎児体重の減少及び仙椎の椎骨数の減少）であった。これらの結果に基づき、母動物毒性及び発生毒性についての無毒性量は 250 mg/kg/日（臨床曝露量の 0.9 倍に相当）であった。

＜ウサギの胚・胎児発生に関する予備試験＞
ウサギ（毒性評価：8 匹/群、曝露評価：4 匹/群）の妊娠 7～19 日にモルヌピラビルを 0、60、200、500 又は 1,000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回経口投与した。
モルヌピラビルに関連した母動物毒性として、1,000 mg/kg/日で糞便量減少、体重増加量の減少及び摂餌量の減少が認められた。いずれの用量でもモルヌピラビルに関連した発生毒性は認められなかった。

＜ウサギの胚・胎児発生に関する試験＞
ウサギ（毒性評価：19 匹/群、曝露評価：4 匹/群）の妊娠 7～19 日にモルヌピラビルを 0、125、400 又は 750 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回経口投与した。
母動物毒性として、400 mg/kg/日以上で体重増加量の減少を伴う摂餌量の減少及び糞便異常がみられた。発生毒性としては、750 mg/kg/日（臨床曝露量の 20 倍に相当）で胎児体重の減少がみられた。これらの結果に基づき、母動物毒性についての無毒性量（及び無影響量）は 125 mg/kg/日（臨床曝露量の 2 倍に相当）であり、発生毒性についての無毒性量（及び無影響量）は 400 mg/kg/日（臨床曝露量の 7 倍に相当）であった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
＜ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験＞
ラット（毒性評価：22 匹/群、曝露評価：8 匹/群）の妊娠 6 日から授乳 20 日にモルヌピラビルを 0、100、250 又は 500 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回経口投与した。
母動物毒性として、250 mg/kg/日以上で妊娠期間中の平均体重増加量に有害でない一過性の減少が認められた。いずれの用量においても、出生児の発育、性成熟、神経行動学的機能及び生殖機能にモルヌピラビルに関連する影響は認められなかった。母動物毒性及び出生児の発生毒性についての無毒性量はいずれも 500 mg/kg/日（臨床曝露量の 2 倍に相当）以上であった。なお、生後 10 日の出生児の血漿中に NHC が検出された。

(6) 局所刺激性試験
局所刺激性は、マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験の一部として評価した。マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験で、モルヌピラビルの消化管への局所作用は認められなかった。イヌの 28 日間投与毒性試験でみられた消化管局所の出血は重度の血小板減少に起因するものであった。

(7) その他の特殊毒性
1) 光反応性
モルヌピラビル及び NHC は 290～700 nm の間の波長で光を吸収し、モル吸光係数は 1,000 L mol^{-1} cm^{-1} 超であった。しかし、モルヌピラビル及び NHC のいずれも、200 μM の濃度でスーパーオキシドアニオンや一重項酸素を含む活性酸素種を生成しないことが示され、光反応性は認められなかった。このため、モルヌピラビル及び NHC はヒトにおいて光毒性を示す懸念は低い。

2) 免疫毒性
モルヌピラビルは免疫毒性の懸念要因ではないと考えられたため、免疫毒性試験は実施しなかった。イヌの試験において、臨床曝露量を下回る NHC の曝露量で認められた骨髄／造血毒性及びそれに関連する血液学的検査の所見では、免疫系前駆細胞を含むすべての血液前駆細胞に影響が認められた。ICH S8「医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン」によると、免疫毒性を評価するための特殊な試験はこのような物質についての医薬品リスク評価に有用とはされていない。

加えて、同様の所見はラット（臨床曝露量の 17 倍を 3 ヵ月間投与）、マウス（臨床曝露量の 21 倍を 1 ヵ月間投与）、ウサギ（臨床曝露量の 33 倍を 2 週間投与）及びサル（臨床曝露量の 4 倍を 1 週間投与）の試験では認められず、臨床試験の血液学的検査でも免疫抑制又は骨髄毒性を示唆する所見は認められなかった。
イヌでみられた骨髄／造血毒性を除いて、免疫系（胸腺、脾臓、リンパ節等）の臓器重量及び病理所見にモルヌピラビルに関連した直接的な変化は認められなかった。
以上、イヌで認められた特徴が十分に明らかな可逆的かつモニタリング可能な骨髄／造血毒性及びそれに伴う血液学的検査の所見を除いて、反復投与毒性試験で免疫毒性を示唆する変化は認められなかった。このため、ICH S8「医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン」によると、追加の免疫毒性試験は必要とされていない。

3) 依存性

該当資料なし

4) 抗原性

反復投与毒性試験において、モルヌピラビルの抗原性に起因すると考えられる所見又は変化は認められなかった。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ラゲブリオ®錠 400 mg　劇薬、処方箋医薬品
　　ラゲブリオ®カプセル 200 mg　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
有効成分：モルヌピラビル　劇薬

2. 有効期間

有効期間：ラゲブリオ®錠 400 mg　36 箇月
　　ラゲブリオ®カプセル 200 mg　48 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：
ラゲブリオ®を処方された妊娠する可能性のある女性とご家族のみなさまへ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）
患者さん向け小冊子「ラゲブリオ®を服用する患者さん・ご家族の方へ」
患者さん向け動画「ラゲブリオ®のボトルキャップの開け方」

「Ⅰ．4．適正使用に関して周知すべき特性」、「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし
同効薬：レムデシビル、ニルマトレルビル・リトナビル、エンシトレルビル フマル酸
注）「SARS-CoV-2 による感染症」の効能又は効果を有する薬剤

7. 国際誕生年月日

2021 年 11 月 4 日（英国：Conditional Marketing Authorization 取得）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ラゲブリオ® 錠 400 mg	2025 年 3 月 5 日	30700AMX00058000	2025 年 5 月 21 日	2025 年 5 月 21 日
ラゲブリオ® カプセル 200 mg	2021 年 12 月 24 日	30300AMX00467000	2022 年 8 月 18 日	2021 年 12 月 25 日 （医療機関に供給を開始した年月日） 2022 年 9 月 16 日 （一般流通による供給を開始した年月日）

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8 年：2021 年 12 月 24 日～2029 年 12 月 23 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ラゲブリオ® 錠 400 mg	6250051F1029	6250051F1029	129866601	622986601
ラゲブリオ® カプセル 200 mg	薬価基準収載品（一般流通品）			
	6250051M1028	6250051M1028	187854701	628785401
	国購入品			
	-	62500B6M1020	187854701	-

14. 保険給付上の注意

使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和 8 年 3 月 5 日 保医発 0305 第 10 号）

（薬価基準の一部改正に伴う留意事項について）

①本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「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。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

XI．文献

1. 引用文献

1）Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses *Nat Microbiol.* 2020; 5: 536-44.（PMID：32123347）
2）Klok FA, et al. *Thromb Res.* 2020; 191: 145-7.（PMID：32291094）
3）Cevik M, et al. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26: 842-7.（PMID：32344166）
4）Wang T, et al. *Lancet.* 2020; 395: e52.（PMID：32171074）
5）Wadman M, et al. *Science.* 2020; 368: 356-60.（PMID：32327580）
6）Hsu HE, et al. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69: 864-9.（PMID：32644981）
7）Gao YD, et al. *Allergy.* 2021; 76(2): 428-55.（PMID：33185910）
8）Wiersinga WJ, et al. *JAMA.* 2020; 324: 782-93.（PMID：32648899）
9）Guidance for COVID-19
https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/coronavirus/2019-ncov/communication/guidance.html
10）World Health Organization [Internet]. COVID-19: vulnerable and high risk groups
https://www.who.int/westernpacific/emergencies/covid-19/information/high-risk-groups
11）承認時評価資料：単回及び反復投与海外第Ⅰ相試験（MK-4482-004試験）（2021年12月24日承認、CTD2.7.6 4482-P004、2.7.4.2.3.1）
12）Nakamura K, et al. *Clin Transl Sci.* 2022; 15: 2697-708.（PMID: 36053806）
13）承認時評価資料：単回及び反復投与国内第Ⅰ相試験（MK-4482-008試験）（2021年12月24日承認、CTD2.7.6 4482-P008、2.7.4.2.3.3）
14）社内資料：反復投与海外第Ⅰ相試験（MK-4482-012試験）（2021年12月24日承認、CTD2.7.6 4482-P012、2.7.4.2.3.2）
15）承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（MK-4482-006試験）（2021年12月24日承認、CTD2.7.6 4482-P006）
16）承認時評価資料：国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（MK-4482-002試験第Ⅱ相パート（パート1））（2021年12月24日承認、CTD2.7.6 4482-P002V01）
17）承認時評価資料：国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（MK-4482-002試験第Ⅲ相パート（パート2））（2021年12月24日承認、CTD2.7.6 4482-P002V03）
18）社内資料：海外第Ⅱ／Ⅲ相試験（MK-4482-001試験）（2021年12月24日承認、CTD2.7.6 4482-P001V1）
19）社内資料：ラゲブリオ®カプセル特定使用成績調査 最終報告
20）Hernandez-Santiago BI, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(12): 4636-42.（PMID：15561837）
21）Painter GR, et al. *Antiviral Res.* 2019; 171: 104597.（PMID：31494195）
22）Flavell RA, et al. *J Mol Biol.* 1974; 89(2): 255-72.（PMID：4444051）
23）Gordon CJ, et al. *J Biol Chem.* 2021; 297(1): 100770.（PMID：33989635）
24）Kabinger F, et al. *Nat Struct Mol Biol.* 2021; 28(9): 740-6.（PMID：34381216）
25）Mullins JI, et al. *Retrovirology.* 2011; 8: P84.
26）Crotty S, et al. *Nat Med.* 2000; 6: 1375-9.（PMID：11100123）
27）Tejero H, et al. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2016; 392: 161-79.（PMID：26210988）
28）Agostini ML, et al. *J Virol.* 2019; 93(24): e01348-19.（PMID：31578288）
29）Urakova N, et al. *J Virol.* 2018; 92(3): e01965-17.（PMID：29167335）
30）Toots M, et al. *Sci Transl Med.* 2019; 11(515): eaax5866.（PMID：31645453）
31）Sheahan TP, et al. *Sci Transl Med.* 2020; 12(541), eabb5883.（PMID：32253226）
32）Szemiel AM, et al. *PLoS Pathog.* 2021; 17(9): e1009929.（PMID：34534263）
33）Reynard O, et al. *Viruses.* 2015; 7: 6233-40.（PMID：26633464）
34）社内資料：薬効を裏付ける試験成績（2021年12月24日承認、CTD2.6.2.2.1）

35）Yoon JJ, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62(8): e00766-18.（PMID：29891600）
36）He X, et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021; 118(15): e2025866118.（PMID：33766889）
37）Agostini ML, et al. *mBio.* 2018; 9(2): e00221-18.（PMID：29511076）
38）Martinot M, et al. *Clin Infect Dis.* 2021; 73(7): e1762-e1765.（PMID：32986807）
39）Sticher ZM, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64(2): e01719-19.（PMID：31767721）
40）Wahl A, et al. *Nature.* 2021; 591(7850): 451-7.（PMID：33561864）
41）Cox RM, et al. *Nat Microbiol.* 2021; 6(1): 11-8.（PMID：33273742）
42）Rosenke K, et al. *Nat Commun.* 2021; 12: 2295.（PMID：33863887）
43）Abdelnabi R, et al. *J Infect Dis.* 2021; 224(5): 749-53.（PMID：34244768）
44）Fiore JL, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2025; 69(3): e0143424.（PMID：39912659）
45）社内資料：薬物相互作用試験（2021年12月24日承認、CTD 2.6.4.7.2、2.7.2.1.4.4）
46）社内資料：母集団解析（2021年12月24日承認、CTD2.7.2.2.5）
47）社内資料：吸収（2021年12月24日承認、CTD2.6.4.3）
48）社内資料：イヌにおける組織分布（2021年12月24日承認、CTD 2.6.5.12）
49）社内資料：代謝（2021年12月24日承認、CTD2.6.4.5）
50）社内資料：薬物動態学的薬物相互作用（2021年12月24日承認、CTD 2.6.4.7）
51）社内資料：排泄（2021年12月24日承認、CTD2.6.4.6）
52）社内資料：特定の背景を有する患者（2021年12月24日承認、CTD 2.7.2.1.3.1.2）
53）Duncan KE, et al. *Clin Transl Sci.* 2024；17：e70073.（PMID：39601078）
54）社内資料：安全性薬理試験（2021年12月24日承認、CTD2.6.2.4）
55）社内資料：副次的薬理試験（2021年12月24日承認、CTD2.6.2.3）
56）社内資料：毒性試験（2021年12月24日承認、CTD2.6.6）
57）Zhou S, et al. *J Infect Dis.* 2021; 224(3): 415-9.（PMID：33961695）
58）Phear G, et al. *Mol Cell Biol.* 1989; 9(4): 1810-2.（PMID：2725525）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2021 年 11 月 4 日に英国医薬品・医療製品規制庁（MHRA）の Conditional Marketing Authorization を取得し、欧州では 2021 年 11 月 19 日に欧州医薬品庁（EMA）により Regulation 726/2004 Article 5(3)に基づく肯定的な科学的見解が示されている。米国では、2021 年 12 月 23 日に米国食品医薬品局（FDA）の Emergency Use Authorization を取得している。

本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は、以下のとおりである。
国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における効能又は効果、用法及び用量

4. 効能又は効果
SARS-CoV-2 による感染症

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 800 mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。

海外での承認状況

国名	米国
販売名	LAGEVRIO™ capsules
剤形・含量	赤茶色不透明の硬カプセル剤、200 mg
承認年月	Emergency Use Authorization：2021 年 12 月
効能又は効果	重症化リスクを有し、他の FDA で承認された治療法が得られない又は臨床的に適切でない、mild 又は moderate な COVID-19 感染症と診断された 18 歳以上の患者の治療
用法及び用量	800 mg（200 mg カプセルを 4 カプセル）を 12 時間ごとに 5 日間経口投与（食事の有無を問わない） COVID-19 と診断後速やかに、症状発現からから 5 日以内に服用する。 5 日間の投与完了と保健機関の推奨による隔離がウイルス量低下と感染の広がりの抑制に重要である。 安全性、有効性が確立されていないため、5 日間を超えてのモルヌピラビル投与は承認されていない。

米国の Fact Sheet（2026 年 7 月現在）

国名	英国
販売名	Lagevrio 200 mg hard capsules
剤形・含量	1 硬カプセルにモルヌピラビル 200mg を含有する
承認年月	Conditional Marketing Authorisation：2021 年 11 月
効能又は効果	SARS-CoV-2 陽性と診断され、重症化リスク因子を 1 つ以上有する成人における mild 又は moderate な SARS-CoV-2 による感染症の治療

用法及び用量	成人 推奨用量は、800 mg（200 mg× 4 カプセル）を 12 時間ごとに 5 日間経口投与である。 5 日間を超えて投与した場合の安全性及び有効性は確立していない。 SARS-CoV-2 による感染症と診断された後、できるだけ速やかに、症状発現から 5 日以内に投与すること。 飲み忘れ 飲み忘れた場合には、通常の服用時間から 10 時間以内であれば、できるだけ早く服用した後、通常の服用スケジュールに戻ること。通常の服用時間から 10 時間超が経過している場合は、飲み忘れ分を服用せず、次回分を通常の予定時間に服用すること。飲み忘れ分を埋め合わせるために 2 回分を同時に服用しないこと。

英国の Summary of Product Characteristics（2026 年 7 月現在）

国名	EU
販売名	Lagevrio
剤形・含量	カプセル剤、200 mg
承認年月	Regulation 726/2004 Article 5(3)に基づく肯定的な科学的見解：2021 年 11 月
効能又は効果	追加の酸素投与を必要としない COVID-19 重症化リスクを有する成人の COVID-19 感染症の治療
用法及び用量	成人 推奨用量は、800 mg（200 mg× 4 カプセル）を 12 時間ごとに 5 日間経口投与である。 SARS-CoV-2 による感染症と診断された後、できるだけ速やかに、症状発現から 5 日以内に投与すること。

EU の Conditions of use, condotions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states（2026 年 7 月現在）

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文の「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 4 日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［2.2、8.、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 20 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、8.、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。
ラットの授乳期にモルヌピラビルを投与したとき、出生児の血漿中に NHC が検出されている。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。

米国の Fact Sheet（2026 年 7 月現在）の記載内容

8.1 Pregnancy

Pregnancy Registry

There is a pregnancy registry that monitors pregnancy outcomes in individuals exposed to LAGEVRIO during pregnancy. The prescribing healthcare provider must document that a pregnant individual was made aware of the pregnancy registry at https://covid-pr.pregistry.com or 1-800-616-3791. Pregnant individuals exposed to LAGEVRIO or their healthcare providers can also report the exposure by contacting Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ USA at 1-877- 888-4231.

Risk Summary

Based on animal data, LAGEVRIO may cause fetal harm when administered to pregnant individuals. There are no available human data on the use of LAGEVRIO in pregnant individuals to evaluate the risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes; therefore, LAGEVRIO is not recommended during pregnancy [*see Box and Warnings and Precautions (5.1)*]. In an animal reproduction study, oral administration of molnupiravir to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in embryofetal lethality and teratogenicity at 8 times the human NHC (N4-hydroxycytidine) exposures at the recommended human dose (RHD) and reduced fetal growth at ≥ 3 times the human NHC exposure at the RHD.
Oral administration of molnupiravir to pregnant rabbits during the period of organogenesis resulted in reduced fetal body weights at 18 times the human NHC exposure at the RHD (*see Data*). When considering LAGEVRIO for a pregnant individual, the prescribing healthcare provider must communicate the known and potential benefits and the potential risks of using LAGEVRIO during pregnancy to the pregnant individual. LAGEVRIO may only be prescribed to a pregnant individual after the prescribing healthcare provider has determined that the benefits would outweigh the risks for that individual patient. If the decision is made to use LAGEVRIO during pregnancy, the prescribing healthcare provider must document that the known and potential benefits and potential risks of using LAGEVRIO during pregnancy were communicated to the pregnant individual [*see Box*]. There are maternal and fetal risks associated with untreated COVID-19 in pregnancy (*see Clinical Considerations*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

COVID-19 in pregnancy is associated with adverse maternal and fetal outcomes, including preeclampsia, eclampsia, preterm birth, premature rupture of membranes, venous thromboembolic disease, and fetal death.

Data

Animal Data

In an embryofetal development (EFD) study in rats, molnupiravir was administered orally to pregnant rats at 0, 100, 250, or 500 mg/kg/day from gestation days (GDs) 6 to 17. Molnupiravir was also administered orally to pregnant rats at up to 1,000 mg/kg/day from GDs 6 to 17 in a preliminary EFD study. Developmental toxicities included post-implantation losses, malformations of the eye, kidney, and axial skeleton, and rib variations at 1,000 mg/kg/day (8 times the human NHC exposure at the RHD) and decreased fetal body weights and delayed ossification at ≥500 mg/kg/day (3 times the human NHC exposure at the RHD). There were no developmental toxicities at ≤250 mg/kg/day (less than the human NHC exposure at the RHD). Maternal toxicities included decreased food consumption and body weight losses, resulting in the early sacrifice of two of sixteen animals at 1,000 mg/kg/day, and decreased body weight gain at 500 mg/kg/day.

In an EFD study in rabbits, molnupiravir was administered orally to pregnant rabbits at 0, 125, 400, or 750 mg/kg/day from GDs 7 to 19. Developmental toxicity was limited to reduced fetal body weights at 750 mg/kg/day (18 times the human NHC exposures at the RHD). There was no developmental toxicity at ≤400 mg/kg/day (7 times the human NHC exposures at the RHD).
Maternal toxicities included reduced food consumption and body weight gains, and abnormal fecal output at 750 mg/kg/day.

In a pre- and post-natal developmental study, molnupiravir was administered orally to female rats at doses up to 500 mg/kg/day (similar to the human NHC exposure at the RHD) from GD6 through lactation day 20. No effects were observed in offspring.

8.2 Lactation
Risk Summary
There are no data on the presence of molnupiravir or its metabolites in human milk. NHC was detected in the plasma of nursing pups from lactating rats administered molnupiravir (*see Data*). It is unknown whether molnupiravir has an effect on the breastfed infant or effects on milk production.

Based on the potential for adverse reactions in the infant from LAGEVRIO, breastfeeding is not recommended during treatment with LAGEVRIO and for 4 days after the final dose. A lactating individual may consider interrupting breastfeeding and may consider pumping and discarding breast milk during treatment and for 4 days after the last dose of LAGEVRIO [*see Warnings and Precautions (5.1, 5.3)*].

Data
When molnupiravir was administered to lactating rats at ≥250 mg/kg/day in the pre- and postnatal development study, NHC was detected in plasma of nursing pups.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential
Based on animal studies, LAGEVRIO may cause fetal harm when administered to a pregnant individual.

Pregnancy Testing
Prior to initiating treatment with LAGEVRIO, assess whether an individual of childbearing potential is pregnant or not, if clinically indicated [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

Contraception
Females
Advise individuals of childbearing potential to use a reliable method of contraception correctly and consistently, as applicable for the duration of treatment and for 4 days after the last dose of LAGEVRIO [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

Males
While the risk is regarded as low, there is a theoretical risk for LAGEVRIO to affect offspring of treated males based on its mechanism of action. Advise sexually active individuals with partners of childbearing potential to use a reliable method of contraception correctly and consistently during treatment and for at least 3 months after the last dose of LAGEVRIO.
The risk beyond three months after the last dose of LAGEVRIO is unknown.

Molnupiravir was equivocal (neither clearly positive nor negative) in one in vivo mutagenicity assay of reticulocytes and RBCs which are used to reflect prior effects on hematopoietic stem cells in bone marrow. Molnupiravir was not mutagenic when assessed in in vivo assays of liver (somatic cells), bone marrow (somatic cells and stem cells), and sperm (male germ cells) from transgenic rats administered molnupiravir for 28 days [*see Nonclinical Toxicology (13.1)*].

英国の Summary of Product Characteristics（2026 年 7 月現在）の記載内容

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of Lagevrio in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Lagevrio is not recommended during pregnancy. Women of childbearing potential should use effective contraception for the duration of treatment and for 4 days after the last dose of Lagevrio (molnupiravir).

Breast-feeding

It is unknown whether molnupiravir or any of the metabolites of molnupiravir are present in human milk, affect human milk production, or have effect on the breastfed infant. NHC was detected in the plasma of nursing pups from lactating rats administered molnupiravir (see section 5.3).

Based on the potential for adverse reactions on the infant from Lagevrio, breast-feeding is not recommended during treatment and for 4 days after the last dose of Lagevrio.

Fertility

There were no effects on female or male fertility in rats at NHC exposures approximately 2 and 6 times respectively, the exposure in humans at the recommended human dose (RHD) (see section 5.3)

EU の Conditions of use, condotions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states（2026 年 7 月現在）の記載内容

5.5 Pregnancy and lactation

・Women of childbearing potential

Women of childbearing potential must use effective contraception for the duration of treatment and for 4 days after the last dose of Lagevrio.

・Pregnancy

There are no data from the use of Lagevrio in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity. Oral administration of molnupiravir to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in embryofetal lethality and teratogenicity at 7.5 times the human NHC exposures at the recommended human dose (RHD) and reduced foetal growth at ≥ 2.9 times the human *N*-hydroxycytidine (NHC) exposure at the RHD.

Oral administration of molnupiravir to rabbits during the period of organogenesis resulted in reduced foetal body weights at 18 times the human NHC exposure at the RHD. The safety margin at the NOAEL to human NHC exposure is 0.8 times and 6.5 times at the RHD in rats and rabbits, respectively. Although maternal toxicity was observed in both rats and rabbits at all dose levels in which developmental toxicity occurred, a substance-related effect cannot be excluded.

Lagevrio is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception.

・Breast-feeding

It is unknown whether Lagevrio or any of the components of Lagevrio are present in human milk, affect human milk production, or have effects on the breastfed infant. Animal lactation studies with molnupiravir have not been conducted.

Based on the potential for adverse reactions on the breastfeeding infant from Lagevrio, breast-feeding should be interrupted during treatment and for 4 days after the last dose of Lagevrio.

・Fertility

No human data on the effect of molnupiravir on fertility are available. There were no effects on female or male fertility in rats at approximately 2 and 6 times the human NHC exposure at the RHD respectively.

＜参考＞

	分類
オーストラリア分類： The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy.	D （TGA* database）

*Therapeutic Goods Administration

参考：分類の概要

Category D：Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文の記載は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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。

米国の Fact Sheet（2026 年 7 月現在）の記載内容
8.4 Pediatric Use LAGEVRIO is not authorized for use in patients less than 18 years of age. Bone and cartilage toxicity were observed in a 3-month, repeat-dose toxicology study in rats. The safety and efficacy of LAGEVRIO have not been established in pediatric patients *[see Warnings and Precautions (5.3) and Nonclinical Toxicology (13.2)]*.
英国の Summary of Product Characteristics（2026 年 7 月現在）の記載内容
4.2 Posology and method of administration Posology *Paediatric population* The safety and efficacy of Lagevrio in patients below 18 years of age have not been established. No data are available (see section 5.1). 5.2 Pharmacokinetic properties *Paediatric Patients* Lagevrio has not been studied in paediatric patients.
EU の Conditions of use, condotions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states（2026 年 7 月現在）の記載内容
5.1 Posology ・ Specific populations *Paediatric population* The safety and efficacy of Lagevrio in patients below 18 years of age have not yet been established. No data are available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

※本剤の承認された用法・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 日間経口投与する。」である。

〈ラゲブリオ®錠〉

ラゲブリオ®錠を粉砕や懸濁、簡易懸濁して投与することは、承認された用法ではないため、やむを得ない場合を除き勧められない。錠剤に、腸溶・徐放などの機能は持たせていない。

1) 使用経験

錠剤を粉砕や懸濁、簡易懸濁して投与した臨床試験はない。

2) 懸濁時の安定性

- 2 錠を粉砕機で粉砕し、室温の水 40mL を加えて 20 分静置し、その後 1 分攪拌すると錠剤は完全に崩壊し、懸濁液となった。粉砕し水で懸濁したものは 2 時間安定であった。
- 2 錠を粉砕せずそのまま室温の水 40mL に加え静置した場合には、錠剤が完全に崩壊するまで 1 時間以上（65 分）の時間を要した。
- 2 錠を 40mL で簡易懸濁（55℃の温湯中）した場合には、完全に崩壊するまで 20 分を要し、分解生成物のレベルは規格内であった。
- 40mL、55℃の温湯中で、粉砕した 2 錠の錠剤を懸濁した場合は、5 分で完全に崩壊したが、分解生成物が増加した。
- 分解生成物は温湯の温度が高い場合や放置した時間により増加する可能性がある。

3) 調製方法及び投与方法

参考となる調製方法及び投与方法は以下のとおりである。

＜懸濁液の調製＞

① 錠剤 2 錠を粉砕し蓋付きの清潔な容器に移す。
② 容器に室温の水 40mL を加え、20 分待つ。
③ 1 分間、撹拌して水と混ぜる。

[注意]

・大きな塊が残っている場合は、その塊がなくなるまで撹拌する。
・砕いた錠剤は完全に溶解しない場合がある。

なお、モルヌピラビル(有効成分)が水溶性のため水と混ぜて投与することを推奨する。
懸濁液は用時調製し、作り置きはしないこと。

＜投与手順：経口＞

① 調製した懸濁液を投与前に振り混ぜて再混合し、経口投与する。
② 経口投与後、全ての懸濁液を確実に飲み込むため追加の水を投与可能である。

＜投与手順：12F 以上の経鼻胃管(NG)、経口胃管(OG)、胃瘻管(G)、又は 14F 以上の胃空腸瘻管(GJ)＞

① 調製した懸濁液を投与前に振り混ぜ、懸濁液を再混合する。
② 投与前にチューブを 5mL の水で洗い流す。
③ 適切な注射器を使用して、容器の内容物すべてを吸い上げ、すぐにチューブから投与する。胃空腸瘻チューブを使用する場合は、胃ポートから投与する。
④ 容器内に薬剤が残っている場合は、容器に水 10 mL を加えて混ぜ、同じ注射器を使用して容器の内容物をすべて吸い上げ、チューブから投与する。容器又は注射器内に薬剤が残らなくなるまで、必要に応じて繰り返す。
⑤ 懸濁液を投与した後、チューブを 5 mL の水で 2 回 (合計 10 mL) 洗い流す。

懸濁液を調製、投与する際には、曝露(すなわち妊婦)のリスクに関する電子添文を参照すること。なお、モルヌピラビルの極性と低い分配係数［0.46(logD、pH 7)］から皮膚吸収の可能性は低いと考えられる。

〈ラゲブリオ®カプセル〉

ラゲブリオ®カプセルを脱カプセルや懸濁、簡易懸濁して投与することは、承認された用法ではないため、やむを得ない場合を除き勧められない。カプセル剤に、腸溶・徐放などの機能は持たせていない。これまでの臨床試験における使用経験は以下のとおりである。

1) 使用経験

＜懸濁液の経口投与※＞

外国人健康成人での第Ⅰ相試験（MK-4482-004）、COVID-19 患者を対象とした第Ⅱ相試験（MK-4482-006、MK-4482-002、MK-4482-001）ではモルヌピラビルの投与はカプセルあるいは脱カプセルして懸濁液として経口投与した。これらの臨床試験では忍容性は概して良好であった。
なお、有効成分(モルヌピラビル)のみを溶解した水溶液と、ラゲブリオ®カプセル製剤(そのまま、あるいは懸濁液)を投与したときの曝露量(AUC)を比較したところ、それらに差はみられなかった。

脱カプセルした粉末を懸濁せずに直接経口投与した経験はない。
簡易懸濁法（カプセル剤そのままを微温湯に入れる）での投与経験もない。

＜経鼻胃管／経口胃管で投与※＞

外国人入院患者を対象とした臨床試験（MK-4482-001）では、カプセルを嚥下できなくなった患者には、本剤の懸濁液を経鼻胃管又は経口胃管などで投与することが許容されていた。
懸濁液を経管投与された 5 例の NHC の血中濃度は、カプセル製剤（カプセルそのまま、あるいは懸濁液）を経口投与された患者の血中濃度の範囲内であり、投与方法による差は示唆されなかった。
また、経管投与に関しては米国の添付文書（Fact Sheet）に 12F 以上の経鼻胃管（NG）、経口胃管（OG）、胃瘻管（G）、又は 14F 以上の胃空腸瘻管（GJ）による投与法の記載がある。

2) 調製方法及び投与方法

臨床試験及び米国添付文書(Fact Sheet)から、参考となる調製方法及び投与方法は以下のとおりである。

＜懸濁液の調製＞
① カプセル 4 個を開け、内容物を蓋付きの清潔な容器に移す。
② 容器に水 40 mL を加える。
③ 容器に蓋をして、カプセルの内容物と水を 3 分間よく振って混ぜる。
[注意]
・カプセルの内容物は完全に溶解しない場合がある。
・調製した混合物には、目に見える未溶解の微粒子が含まれている場合があるが、投与に問題ない。

なお、カプセル内容物はモルヌピラビル（有効成分）が水溶性のため水と混ぜて投与することを推奨する。
カプセル内容物を懸濁後の安定性データはなく、「何度まで安定か」など安定な温度に関する情報もない。懸濁液は用時調製し、作り置きはしないこと。

＜投与手順：経口＞
①調製した懸濁液を投与前に振り混ぜて再混合し、経口投与する。
② 経口投与後、全ての懸濁液を確実に飲み込むため追加の水を投与可能である。

＜投与手順：12F 以上の経鼻胃管、経口胃管、胃瘻管、又は 14F 以上の胃空腸瘻管＞
① 調製した懸濁液を投与前に振り混ぜ、懸濁液を再混合する。
② 投与前にチューブを 5 mL の水で洗い流す。
③ 適切な注射器を使用して、容器の内容物すべてを吸い上げ、すぐにチューブから投与する。胃空腸瘻チューブを使用する場合は、胃ポートから投与する。
④ 容器内にカプセル内容物が残っている場合は、容器に水 10 mL を加えて混ぜ、同じ注射器を使用して容器の内容物をすべて吸い上げ、チューブから投与する。容器又は注射器内にカプセル内容物が残らなくなるまで、必要に応じて繰り返す。
⑤ 懸濁液を投与した後、チューブを 5 mL の水で 2 回 (合計 10 mL) 洗い流す。

懸濁液を調製、投与する際には、曝露（すなわち妊婦）のリスクに関する電子添文を参照すること。なお、モルヌピラビルの極性と低い分配係数［0.46（logD、pH 7）］から皮膚吸収の可能性は低いと考えられる。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性
「ⅩⅢ．1．(1) 粉砕」を参照すること。

2. その他の関連資料

(1) RMP のリスク最小化活動のために作成された資材

・医療従事者向け資材：
ラゲブリオ®「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」に関するお願い
https://www.msdconnect.jp/lagevrio_pregnant/

・患者向け資材：
ラゲブリオ®を処方された妊娠する可能性のある女性とご家族のみなさまへ
https://www.msdconnect.jp/lagevrio_pregnant_patient/

(2) その他の適正使用情報

患者向医薬品ガイド
https://www.msdconnect.jp/ppi_lagevrio_or/
患者さん向け小冊子「ラゲブリオ®を服用する患者さん・ご家族の方へ」
https://www.msdconnect.jp/lagevrio-dosing-guide/
患者さん向け動画「ラゲブリオ®のボトルキャップの開け方」
https://www.msd.co.jp/healthcare/medicine-product-list/lagevrio-how-to-open/

＜医療従事者向け　製品サイト＞
https://www.msdconnect.jp/products/lagevrio/

製造販売元
MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

2026年7月改訂