抗ウイルス剤 薬価基準収載

ラゲブリオ®カプセル200mg

LAGEVRIO® モルヌピラビルカプセル

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）

特定使用成績調査 最終報告

～日本人患者へ投与時の安全性～

謹啓 平素は弊社製品に格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

ラゲブリオ®カプセル200mgは「SARS-CoV-2による感染症」を効能又は効果とし、2021年12月24日に特例承認を取得いたしました。※

2021年12月27日より、本剤の「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、検討すること、及び有効性についても副次的に確認すること」を目的とし、特定使用成績調査を実施いたしました。

診療のご多忙の中、本調査にご協力を頂きました皆様には、深く御礼申し上げます。

この度、2023年5月2日までに回収いたしました3,384例の調査票を基に最終集計を実施し、患者背景、安全性及び有効性についてまとめましたので、ご報告申し上げます。

なお、今後の適合性調査又は再審査による規制当局からの指示事項等によって結果が変わる可能性があり、結果の解釈にはご留意の程、お願い申し上げます。

今回の結果に基づく電子添文の改訂などの新たな安全対策は現時点では予定しておりません。

今後とも本剤の適正使用にご協力を賜りますようよろしくお願い申し上げます。

謹白

2023年8月吉日

MSD株式会社

MSD

※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、2025年2月に通常承認されました

目次

特定使用成績調査の概要 2

最終報告の概要 2

症例構成 3

患者背景 4

ラゲブリオ®の投与状況 8

COVID-19に対する前治療薬・併用薬 10

安全性集計結果（副作用等）：安全性解析対象症例　3,384例 11

安全性検討事項について 14

患者背景別の副作用発現状況 16

有効性集計結果：有効性解析対象症例　3,177例 18

有効性集計：酸素投与状況の集計結果 21

最終報告結果のまとめ 22

本報告書をご参照される際には、以下の点にご留意ください。

- 本報告書は、本特定使用成績調査に係る契約の締結がなされた医療機関において、当該期間に収集された調査票に基づき集計を行いました。
- 今後実施される適合性調査又は再審査による規制当局からの指示事項等によって、副作用名/有害事象名や重篤性、転帰等を含め結果が変わる可能性があります。
- 本報告書の「副作用/有害事象名」は、調査医師によって報告された副作用/有害事象名をICH国際医薬品用語集（MedDRA）の「基本語（PT）」に読み替えています。
- 本報告書の副作用は、有害事象のうち調査医師による因果関係の判定において、因果関係が否定できない事象（関連あり）を集計しました。
- 本報告書の重篤事象は、調査医師の判定において、重篤として報告された事象です。
- 同一症例に同一PTが複数回発現した場合、これらを1例1件として集計しました。

特定使用成績調査の概要

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
調査予定症例数	3,000例
調査期間	2021年12月～ 2024年12月：早期に調査予定症例数の調査票回収を達したため、予定期間より前倒しにて調査終了
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）

最終報告の概要

対象期間	2021年12月27日～ 2023年5月2日
安全性解析対象症例	3,384例
有効性解析対象症例	3,177例
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。

症例構成

- 2021年12月27日から2023年5月2日までに291施設から3,419例が登録された。
- 286施設（医療機関･診療科ごとに算出）から3,404例の調査票回収がなされ、うち安全性解析除外症例20例（未投与症例又はその可能性など）を除いた3,384例を安全性解析対象症例とした。
- 用法用量外29例、有効性評価不能（有効性評価項目のデータなし･不明）179例を有効性解析対象から除外し、有効性解析対象症例は3,177例（外来患者2,044例、入院患者1,069例、その他の介護保健施設などの患者が64例）であった。

登録症例 3,419 例		
	調査票未回収症例	15 例
	調査票回収不能症例	15 例
調査票固定症例 3,404 例		
	安全性解析除外症例	20 例
	その他（未投与症例等）	20 例
安全性解析対象症例 3,384 例		
	有効性解析除外症例	207 例
	用法用量外	29 例
	有効性評価不能症例	179 例
		除外理由の重複 1 例あり
有効性解析対象症例 3,177 例		

図 1 症例構成

患者背景

- **安全性解析対象の3,384例中、年齢の中央値は69歳（範囲：18～107歳）で18歳以上65歳未満が1,319例（38.98%）であり、65歳以上75歳未満が798例（23.58%）、75歳以上が1,194例（35.28%）であった。また、70歳以上の割合が45%を超えていた。**

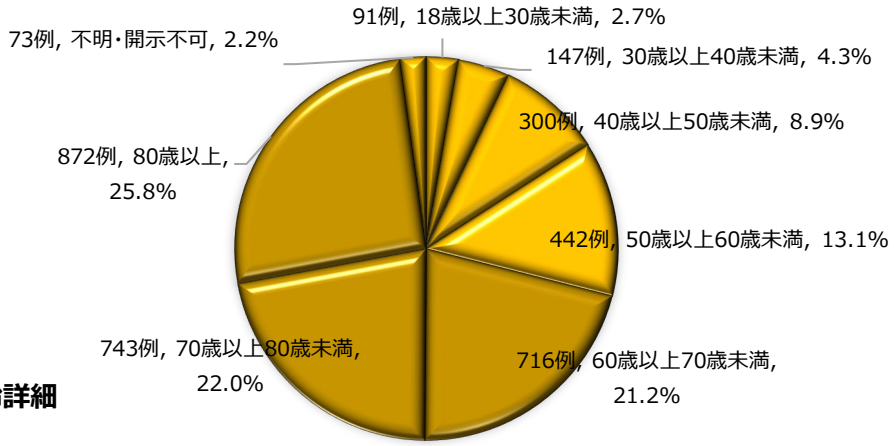
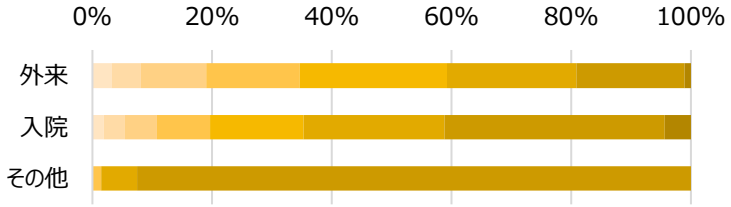


図2　年齢詳細

- **性別は52.66%が男性、47.34%が女性であった。**
- **体重は中央値が60kg（範囲：22.8kg～192.0kg）であり、BMIでは中央値が23.04 kg/m^2(範囲：10.4~65.7 kg/m^2)であった。**
- **安全性解析対象の3,384例中、本剤投与開始時の外来・入院の別では、2,188例（64.66%）が外来患者、1,129例（33.36%）が入院患者、残りの67例（1.98%）のその他患者は、クリニック併設の介護老人保健施設の入所患者、訪問診療患者などが含まれていた。**



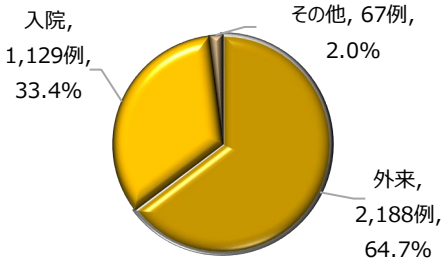


図3-1　本剤投与開始時の外来・入院の別

%	その他	入院	外来
18歳以上30歳未満	0.0	1.9	3.2
30歳以上40歳未満	0.0	3.5	4.9
40歳以上50歳未満	0.0	5.4	10.9
50歳以上60歳未満	1.5	8.9	15.6
60歳以上70歳未満	0.0	15.6	24.7
70歳以上80歳未満	6.0	23.6	21.6
80歳以上	92.5	36.9	18.0
不明・開示不可	0.0	4.3	1.1

図3-2　安全性解析対象症例における本剤投与開始時の外来・入院別の年齢割合

- **本剤使用理由は3,384例全例がSARS-CoV-2による感染症であり、本剤の効能又は効果を遵守した適正な使用がなされていた。**
- **本剤投与開始前の COVID-19 の重症度では、軽症が 2,906 例（85.87%）で最も多く、中等症Ⅰ・中等症Ⅱの症例はそれぞれ、353 例（10.43%）、109 例（3.22%）、重症が 1 例（0.03%）であった。入院患者とその他の患者の中等症Ⅰ、Ⅱの割合は、約 25~30%含まれており、中等症患者の割合が外来患者（7.22%）に比べて高かった。**

＊なお、本調査におけるCOVID-19重症度は、本邦の厚生労働省発行の「新型コロナウイルス感染症　COVID-19 診療の手引き」を参考に調査担当医師が評価した重症度である。

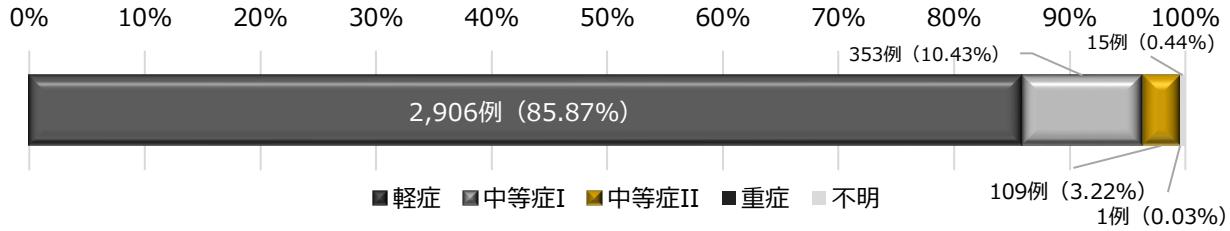
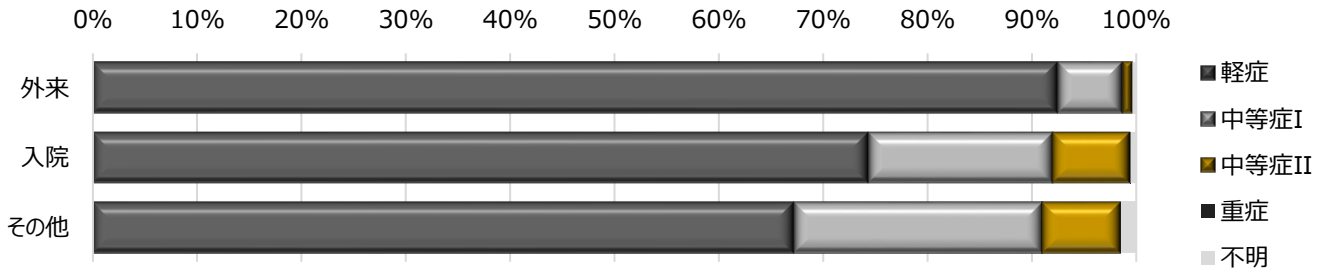


図4-1　安全性解析対象症例における本剤投与開始前のCOVID-19重症度



	その他	入院	外来
軽症	45例	839例	2,022例
中等症I	16例	200例	137例
中等症II	5例	83例	21例
重症	0例	1例	0例
不明	1例	6例	8例

図4-2　外来・入院別の本剤投与開始前のCOVID-19重症度

- **本剤投与開始時における COVID-19 症状の有無は、症状ありが 3,282 例（96.99%）であった。**
- **本剤投与開始時に COVID-19 の症状があった 3,282 例における発症日の分布を見ると、オミクロン BA.1/BA.2 が主流となった第 6 波（2022/3/31 まで）の症例が最も多く 1,850 例（54.67%）で、オミクロン BA.5 へ移行した第 7 波（2022/7/1~2022/9/30）は 754 例（22.28%）であった。また、一般流通開始（2022/9/16）前までの症例がほとんどであった。**

＊なお、各期間の設定（想定される変異株を含む）は、新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード資料を参照し設定した。

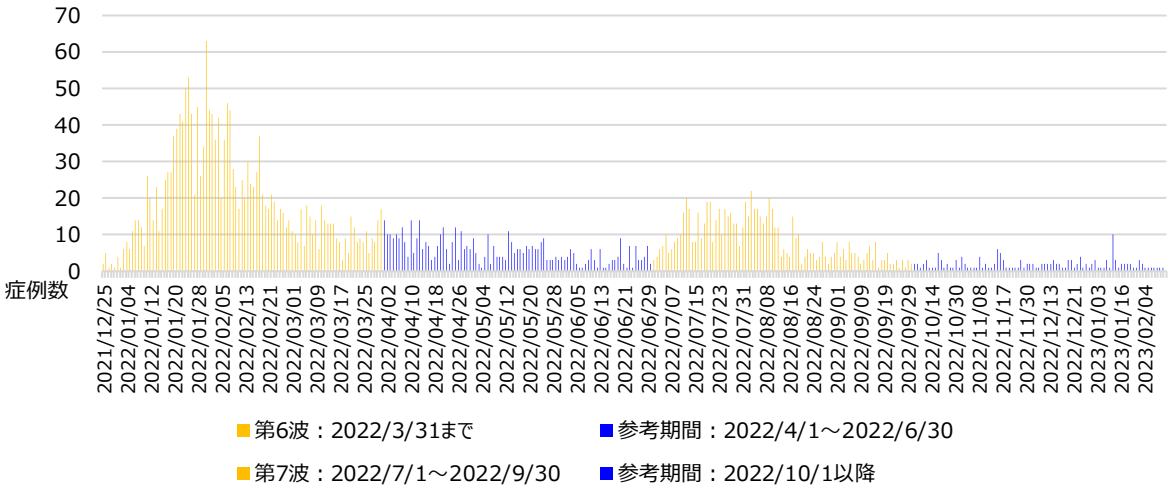


図 5 COVID-19 発症日の分布

- **本剤投与開始時において重症化リスク因子を有する患者は3,240例（95.74%）であった。**

＊なお、本調査における重症化リスク因子は、厚生労働省発行の「新型コロナウイルス感染症　COVID-19　診療の手引き」を参考に調査担当医師より報告されたリスク因子である。

- **主な重症化リスク因子は、65歳以上の高齢者が1,992例（61.48%）で最も多く、次いで高血圧が1,520例（46.91%）、喫煙が825例（25.46%）であった。その他の重症化リスク因子として、喘息、過体重（BMI25以上30kg/m^{2}未満、BMI値不明を含む）、年齢（60~64歳、年齢非開示を含む）、脳梗塞、狭心症、慢性心不全/心不全、心房細動、睡眠時無呼吸症候群などであった。**
- **重症化リスク因子の保有数では、2個の保有が最も多く996例（30.74%）、1個の保有が984例（30.37%）、3個の保有が743例（22.93%）、4個以上の保有が517例（15.96%）であった。**

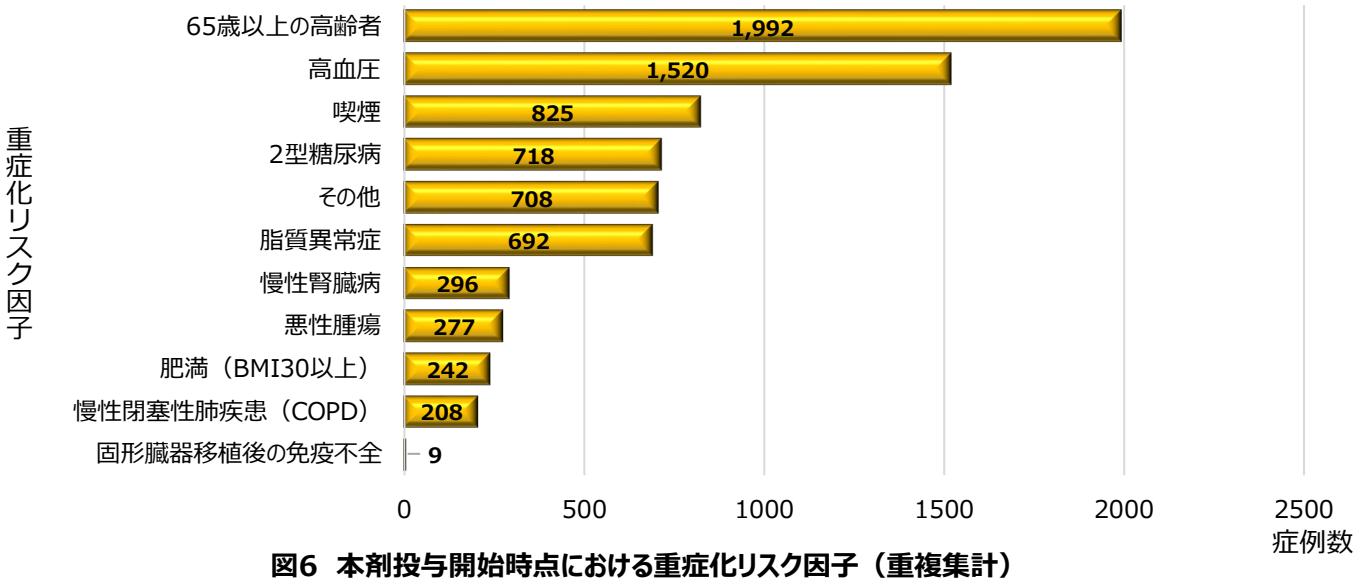


図6　本剤投与開始時点における重症化リスク因子（重複集計）

注）肥満（BMI 30以上）には詳細値不明を含む

表 1　重症化リスク因子のその他の内訳（0.5%以上）

区分	例数(%)		区分	例数(%)	
喘息	89	(2.75)	心房細動	26	(0.80)
過体重 （BMI25 以上 30 未満、BMI 値不明含む）	59	(1.82)	心不全	20	(0.62)
年齢（60-64 歳、年齢非開示を含む）	54	(1.60)	睡眠時無呼吸症候群	20	(0.62)
脳梗塞	39	(1.20)	関節リウマチ	18	(0.56)
狭心症	31	(0.96)	心筋梗塞	17	(0.52)
慢性心不全	28	(0.86)			

注）「その他」の重症化リスク因子として医師より報告された因子

- **本剤投与開始時点において、基礎疾患（重症化リスク因子の疾患を含む）のあった患者は2,840例（83.92%）であり、主な基礎疾患は、高血圧、2型糖尿病/糖尿病、脂質異常症、慢性腎臓病であった。**

表2　基礎疾患の内訳（2%以上）

区分	例数(%)		区分	例数(%)	
高血圧	1,530	(45.21)	本態性高血圧症	126	(3.72)
2 型糖尿病 / 糖尿病	722	(21.34)	統合失調症	104	(3.07)
脂質異常症	698	(20.63)	認知症	103	(3.04)
慢性腎臓病	296	(8.75)	高脂血症	101	(2.98)
悪性腫瘍	277	(8.19)	心房細動	97	(2.87)
慢性閉塞性肺疾患（COPD）	208	(6.15)	高尿酸血症	91	(2.69)
肥満	178	(5.26)	狭心症	83	(2.45)
喘息	152	(4.49)	アルツハイマー型認知症	77	(2.28)
脳梗塞	145	(4.28)	骨粗鬆症	68	(2.01)

注）高血圧、2 型糖尿病 / 糖尿病、脂質異常症、慢性腎臓病で医師が重症化リスク因子と評価されなかった症例あり

- **本剤投与開始時から投与中も含め行われた透析療法（治療理由は問わず）の有無では、103 例（3.04%）が透析治療を行っていた。**
- **本剤投与開始時におけるSARS-CoV-2による感染症のワクチン接種の有無では、3,384例中、接種ありが2,755例（81.41%）であり、本剤投与開始時までの接種回数では2回接種例が最も多く1,444例（52.41%）で、SARS-CoV-2感染症ワクチンの種類別ではコミナティ®が最も多く1,649例（59.85%）であった。**
- **SARS-CoV-2感染症ワクチン最終接種年月から本剤投与開始日までの期間は、中央値が本剤投与前5ヵ月（範囲：投与前20ヵ月から1ヵ月、本剤投与後接種を除いて算出）であった。**
- **SARS-CoV-2検査の陽性判明から本剤投与開始日までの期間は、中央値が1日（範囲：1~13日）であった。**
- **SARS-CoV-2 検査の実施状況では、3,384 例中、本剤投与開始時には 3,271 例（96.66%）が検査を実施していたが、本剤投与後以降は 95%以上で検査は実施されていなかった。**

- 本剤投与開始時の SARS-CoV-2 検査では 3,267/3,271 例（99.88%）が陽性であった。
- SARS-CoV-2 ウイルスの陰性化後に陽性となり、再感染が示唆された患者は 1 例であった。本症例は投与翌日に陰性となったが、その後に副作用（皮膚炎）により投与 2 日後にラゲブリオを中止し、再び陽性となった。
- 本剤投与開始時の変異株の種類はオミクロン株が 42 例、デルタ株が 5 例で、それ以外の症例はすべて変異株不明又は未測定で、使用実態下では変異株の測定がなされていない症例が多かった。ただし、新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード資料よりオミクロン株による感染の可能性が高いと考えられる。

ラゲブリオ®の投与状況

- 本剤の投与状況では、用法用量外の投与（経口外の投与、1日投与量の規定外など）であった29例を除く3,355例（99.14%）で適正な使用がなされた（1,600mg/日、1日2回）。
- 本剤の投与経路は経口が3,368例（99.53%）であり、その他に経管・胃瘻投与が16例（0.47%）であった。
- COVID-19症状発現日から本剤投与開始日までの期間は、中央値が2日であり、1~2日が1,821例（53.81%）で、5日以内に本剤が投与開始された症例が3,186例（94.15%）であった。

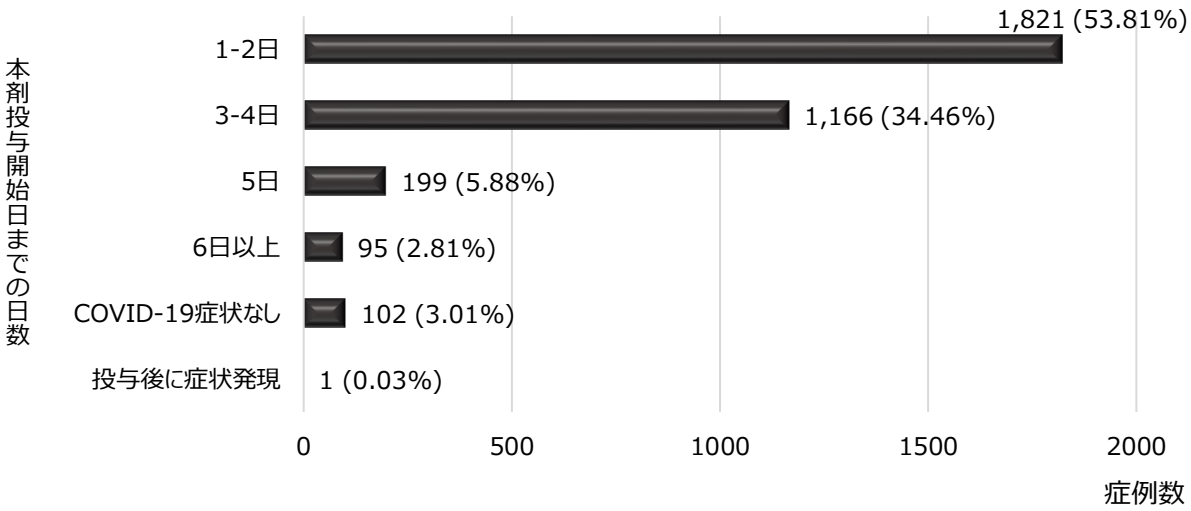


図7　COVID-19症状発現日から本剤投与開始日までの日数

本剤の投与終了/中止について

- **本剤投与期間を終了した患者は3,243例（95.83%）で、主に5~6日間にて投与終了と報告された。本剤開始時に800mg、1回/日の服用であった患者は、主に夕方から服用を開始したこと（6日間投与）を確認した。**
- **投与中止例では、本剤投与開始日から1~2日目の中止が最も多く67例（1.98%）であった。**
- **本剤の投与中止理由の「有害事象」は77例（2.28%）であり、うち54例（1.60%）62事象が本剤と関連が否定できない事象（副作用、調査担当医師による評価）のための中止であった。本剤の中止に至った主な副作用は、下痢、発疹が各12例、薬疹が6例、嘔吐が5例であった。**

表3　本剤の投与終了/中止一覧

	全体	投与開始日から中止までの日数　例数(%)		
		1-2 日	3-4 日	5-6 日
安全性解析対象症例	3,384			
投与終了症例	3,243（95.83）			
投与中止症例	141 (4.17)	67 (1.98)	62 (1.83)	12 (0.35)
投与中止症例 (中止理由：未記載・来院なし/連絡なしを除外)	122 (3.63)	56 (1.66)	58 (1.72)	8 (0.24)
有害事象	77 (2.28)	29 (0.86)	40 (1.18)	8 (0.24)
本剤と関連が否定できない事象	54 (1.60)	16 (0.47)	30 (0.89)	8 (0.24)
本剤との関連がない事象	23 (0.68)	13 (0.38)	10 (0.30)	0 (0.00)
効果不十分（調査担当医師による判断）	7 (0.21)	3 (0.09)	4 (0.12)	0 (0.00)
医師判断	10 (0.30)	6 (0.18)	4 (0.12)	0 (0.00)
患者判断	13 (0.38)	7 (0.21)	6 (0.18)	0 (0.00)
未記載	15 (0.44)	7 (0.21)	4 (0.12)	4 (0.12)
転院	14 (0.41)	10 (0.30)	4 (0.12)	0 (0.00)
連絡不可/来院なし	4 (0.12)	4 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)
その他(薬剤の紛失)	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)

注）規定投与期間である5日間を満たない症例は、投与終了と報告された場合も「投与中止」として取り扱った。投与開始日を1日として集計した。

COVID-19に対する前治療薬・併用薬

- **COVID-19 に対する前治療薬（本剤投与開始 30 日前～本剤投与開始前日迄に使用した治療薬）が使用された症例は 166 例（4.91%）、COVID-19 に対する併用薬（本剤投与中に COVID-19 に対し使用された薬剤）が使用された症例は 873 例（25.80%）、そのうち抗ウイルス薬は 25 例（0.74%）であった。**
- **COVID-19 に対する併用薬の詳細として、対症療法に使用したと考えられる薬剤が 501 例（14.80%）、中和抗体薬（その他の抗 SARS-CoV-2 抗体製剤、詳細薬剤名不明）が 271 例（8.01%）、ステロイド剤が 101 例（2.98%）併用されていた。対症療法としては、解熱鎮痛消炎剤、鎮咳剤、去たん剤、漢方製剤などが使用されていた。**
- **中和抗体薬（抗 SARS-CoV-2 抗体製剤）を併用された患者は、入院患者が最も多く 270 例で、外来患者が 35 例、その他の患者が 1 例であった。同様にステロイド剤、ヘパリン剤の併用においても入院患者での使用が 129 例と最も多かった。また、「その他の抗 SARS-CoV2 抗体製剤（詳細不明含む）」を併用された症例は、軽症が 208 例、中等症Ⅰ・Ⅱが 63 例で、ソトロビマブ併用（35 例）は軽症が 26 例、中等症Ⅰが 8 例、重症 1 例であり、中和抗体薬は個々の症例の経過によって併用された可能性がある。**

表4-1　COVID-19に対する前治療薬・併用薬の使用状況：症例数(%)

前治療薬（COVID-19 に対する前治療薬）			併用薬剤（COVID-19 に対する併用薬剤）		
なし	3,137	(92.70)	**なし**	2,431	(71.84)
あり	166	(4.91)	**あり**	873	(25.80)
不明	81	(2.39)	**不明**	80	(2.36)

表4-2　COVID-19に対する前治療薬・併用薬の詳細内容：症例数(%)

前治療薬(COVID-19 に対する前治療薬)の詳細 †				併用薬(COVID-19 に対する併用薬)の詳細 †			
抗ウイルス薬	レムデシビル	10	(0.30)	**抗ウイルス薬**	レムデシビル	25	(0.74)
中和抗体薬	ソトロビマブ	4	(0.12)	**中和抗体薬**	ソトロビマブ	35	(1.03)
	その他の抗 SARS-CoV-2 抗体製剤（詳細不明含む）	29	(0.86)		その他の抗 SARS-CoV-2 抗体製剤（詳細不明含む）	271	(8.01)
その他の薬剤	バリシチニブ	2	(0.06)	**その他の薬剤**	バリシチニブ	1	(0.03)
	ステロイド剤	8	(0.24)		ステロイド剤	101	(2.98)
	血液凝固阻止剤（ヘパリン製剤）	6	(0.18)		血液凝固阻止剤（ヘパリン製剤）	53	(1.57)
対症療法		119	(3.52)	**対症療法**		501	(14.80)

†:重複集計、分母は安全性解析対象症例

安全性集計結果（副作用等）：安全性解析対象症例 3,384例

■ **安全性解析対象の３,384例における副作用発現症例数は186例（5.50%）であり、発現した副作用のうち、重篤な副作用は7例（0.21%）であった。**

＊なお、本報告書の「副作用」は、有害事象のうち調査医師による因果関係の判定において、因果関係が否定できない事象（関連あり）を集計した。

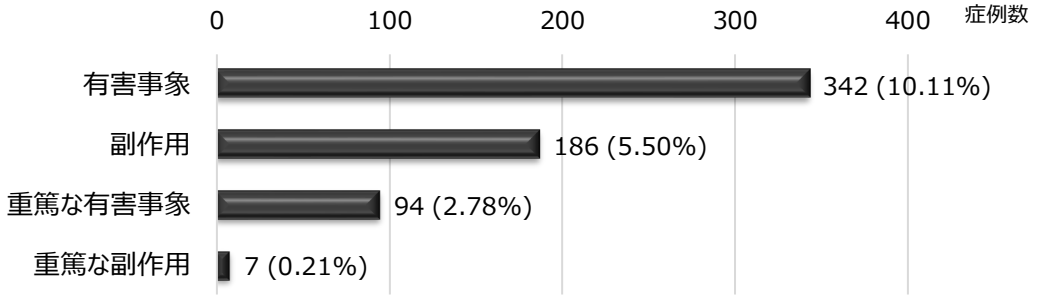
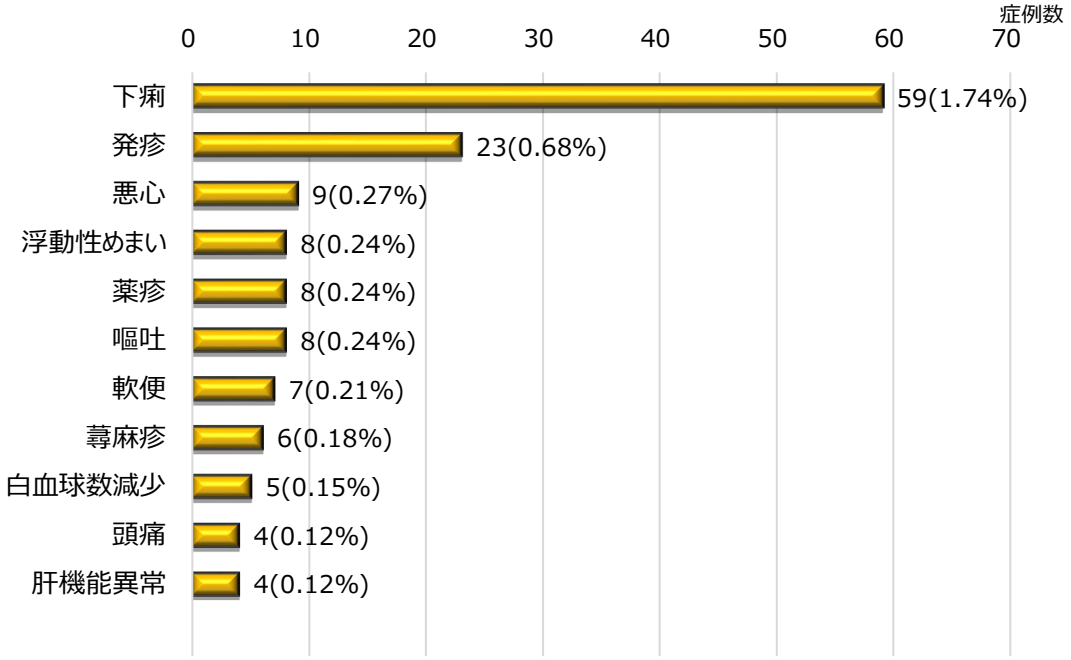


図8 有害事象/副作用発現症例数（発現症例割合）の状況

■ **安全性解析対象の3,384例において0.1%以上に発現した副作用は、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%）、蕁麻疹が6例（0.18%）、白血球数減少が5例（0.15%）、頭痛、肝機能異常、が各4例（0.12%）であった。**



MedDRA/J version(26.0)

図9 副作用発現状況一覧（0.1%以上で発現した副作用）

- **本剤投与開始日から副作用発現日までの時期別の副作用発現症例数では、副作用の約7割が本剤投与後4日以内に発現しており、投与開始1~2日目の発現が最も多かった。**
- **投与開始1~2日目において、0.1%以上に発現した副作用は下痢が27例(0.80%)、悪心が8例（0.24%）、発疹が6例（0.18%）、軟便が4例（0.12%）で、胃腸障害が主であった。**
- **器官別大分類において、胃腸障害（下痢、悪心など）では本剤投与開始1~2日目の副作用が最も多く（44/86例、51.16%）、皮膚および皮下組織障害（発疹、薬疹など）では本剤投与開始3~4日目に副作用発現が最も多かった（19/45例、42.22%）。**

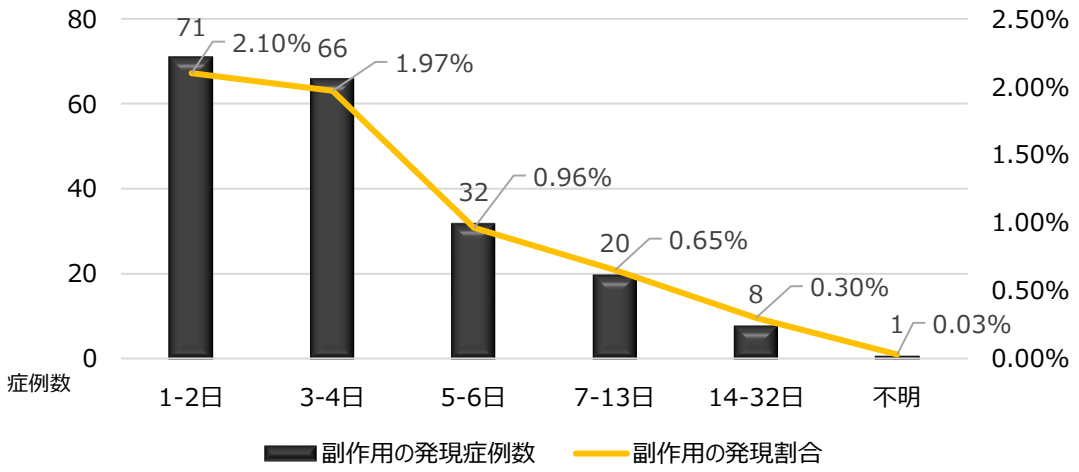


図10　発現時期別の副作用発現症例数

＊副作用の発現割合の分母は各時点における観察対象症例数から算出した

- **下痢の副作用を発現した59例（1.74%）は、いずれも非重篤の事象であり、転帰は44例が回復(転帰日までの中央値：5.5日)、14例が軽快（転帰日までの中央値：6.5日）、1例が不明であった。**

表 5 副作用　下痢を発現した症例（n=58 転帰：回復、軽快）の背景

区分		症例数	区分		症例数
性別	男性	27	**本剤投与開始前の COVID-19 重症度**	軽症	53
	女性	31		中等症 I	3
年齢	18 歳以上 65 歳未満	32		中等症 II	2
	65 歳以上 75 歳未満	13			
	75 歳以上	13			
体重	40kg 未満	2			
	40kg 以上 70kg 未満	22			
	70kg 以上	14			
	不明	20			

重篤な副作用について：

- **重篤な副作用は7例の発現であり、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。主に80歳以上の高齢者であり、本剤投与開始時よりCOPDや慢性腎臓病などの基礎疾患を有した症例であった。**
- **死亡に至った3例については、死亡時の詳細情報がなく（自宅で亡くなられた等）、本剤との関連性が否定できないと調査担当医師により報告された。**

表 6 重篤な副作用一覧

No.	年齢/性別/ 外来・入院の別	COVID-19重症度/ 基礎疾患(重症化リスク因子の疾患含む)	副作用名	本剤投与 期間	転帰
1	80歳代/男性/入院患者	軽症/2型糖尿病 / 糖尿病,心臓弁膜疾患,慢性腎臓病,慢性閉塞性肺疾患（COPD）,脂質異常症,高血圧	COVID-19	6日	回復
2	50歳代/男性/外来患者	軽症/慢性腎臓病,脂質異常症,高血圧	COVID-19	2日	回復
3	40歳代/男性/外来患者	軽症/基礎疾患なし	発疹	2日	軽快
4	80歳代/女性/入院患者	軽症/慢性心不全,心房細動	肝機能異常	3日	軽快
5	70歳代/男性/入院患者	軽症/うっ血性心不全,慢性腎臓病,慢性閉塞性肺疾患（COPD）	うっ血性心不全	5日	死亡
6	80歳代/女性/その他	中等症Ⅰ/慢性閉塞性肺疾患（COPD）	低酸素症	5日	死亡
7	80歳代/男性/その他	中等症Ⅰ/パーキンソン病	急性呼吸不全	4日	死亡

注）COVID-19重症度は、調査担当医師による判定である。

本剤との因果関係を問わない死亡症例の発現状況について：

- **本剤との因果関係を問わない死亡症例は41例（入院患者32例、クリニック併設介護老人保健施設などその他の患者7例、外来患者2例）であり、死亡時の詳細情報がなく、本剤との関連性が否定できない3例を除き、38例はラゲブリオとの「関連なし」と報告された。**
- **死亡例の年齢は、90歳代が8例、80歳代が20例、70歳代が9例、60歳代が2例、50歳代が1例、年齢非開示が1例であり、70歳以上の高齢者が37/41例（90.24%）であった。**
- **死亡例における本剤投与開始時のCOVID-19重症度では、軽症が20例、中等症Ⅱが12例、中等症Ⅰが9例であり、半数は中等症Ⅰ・Ⅱの症例であった。**
- **死因は、COVID-19が16例、悪性腫瘍（リンパ腫、肺癌など）が12例、肺炎が2例（いずれも糖尿病、慢性腎不全の合併、透析施行患者）で、それ以外は各1例の死因（心不全、末期腎不全など）であった。**
- **死亡例は主に高齢者、及び本剤投与開始時から複数の基礎疾患を有しており、高血圧が16例、悪性腫瘍が15例、慢性腎臓病は12例、心疾患（うっ血性心不全、人工心臓ペースメーカー使用者など）は10例、糖尿病は9例、COPDが7例などであった。**

安全性検討事項について

医薬品リスク管理計画に基づき、本調査では以下の事項を本剤の製造販売後にデータを情報収集すべき安全性検討事項として設定している。

過敏症（アナフィラキシーを含む）：

- **過敏症（アナフィラキシーを含む）に関連した副作用は41件40例（1.18%）で、重篤な発疹が1例、0.1%以上発現した非重篤の副作用は発疹が22例（0.65%）、薬疹が8例（0.24%）、蕁麻疹が6例（0.18%）であり、転帰は回復/軽快が36例、未回復が1例、不明・未記載が4例であった。**
- **重篤症例（中間報告と同症例）は、本剤と抗菌薬が併用され発疹を発現した症例で、発現後にすべての薬剤を中止したが、発疹の増強により入院治療の結果、改善したことが報告されている。本剤と他の抗菌薬のいずれも関連の可能性が疑われた。**

表7 安全性検討事項「過敏症（アナフィラキシー含む）」に関連した副作用一覧

事象の種類	副作用発現例数(%)					
	重篤		非重篤		合計	
対象例数	3,384					
過敏症（アナフィラキシーを含む）	1	(0.03)	39	(1.15)	40	(1.18)
皮膚炎	–	(–)	1	(0.03)	1	(0.03)
アレルギー性皮膚炎	–	(–)	2	(0.06)	2	(0.06)
薬疹	–	(–)	8	(0.24)	8	(0.24)
湿疹	–	(–)	1	(0.03)	1	(0.03)
発疹	1	(0.03)	22	(0.65)	23	(0.68)
蕁麻疹	–	(–)	6	(0.18)	6	(0.18)

注）アレルギー性皮膚炎と発疹を併発した症例が1例あり　　MedDRA/J version(26.0)

骨髄抑制：

- **骨髄抑制、それに関する検査値異常及びその症状に関連した副作用は17件15例（0.44%）であった。いずれも非重篤の事象であり、白血球数減少が5例（0.15%）、貧血が3例（0.09%）、好中球数減少及び血小板数減少が各2例（0.06%）で、その他の事象は各1例であった。**
- **白血球数減少の副作用によって本剤を投与中止した症例は1例であった。白血球数減少の発現は、本剤投与開始日から4日目、5日目が各2例で、残り1例は本剤投与開始日から7日目の発現であった。白血球数減少の転帰は、回復が4例、軽快が1例であった。**

表8 安全性検討事項「骨髄抑制」に関連した副作用一覧

事象の種類	副作用発現例数(%)				
	重篤	非重篤		合計	
対象例数	3,384				
骨髄抑制	–	15	(0.44)	15	(0.44)
貧血	–	3	(0.09)	3	(0.09)
ヘモグロビン減少	–	1	(0.03)	1	(0.03)
白血球減少症	–	1	(0.03)	1	(0.03)
好中球減少症	–	1	(0.03)	1	(0.03)
好中球数減少	–	2	(0.06)	2	(0.06)
血小板数減少	–	2	(0.06)	2	(0.06)
赤血球数減少	–	1	(0.03)	1	(0.03)
血小板減少症	–	1	(0.03)	1	(0.03)
白血球数減少	–	5	(0.15)	5	(0.15)

注）血小板数減少と白血球数減少を併発した症例が２例あり　　MedDRA/J version(26.0)

■ **骨髄抑制に関連する臨床検査値において、検査値を収集できた症例は限られたが、本剤投与前と投与中止・終了時の変化量を確認し、いずれの指標も問題となる変動は確認されなかった。**

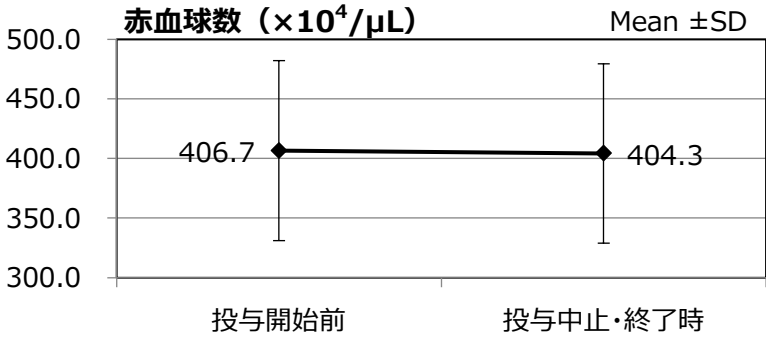


図11-1 ベースラインからの変化量（赤血球数）n=384

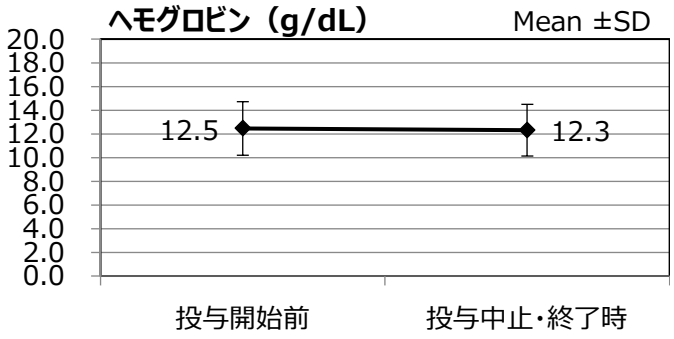


図11-2 ベースラインからの変化量（ヘモグロビン）n=384

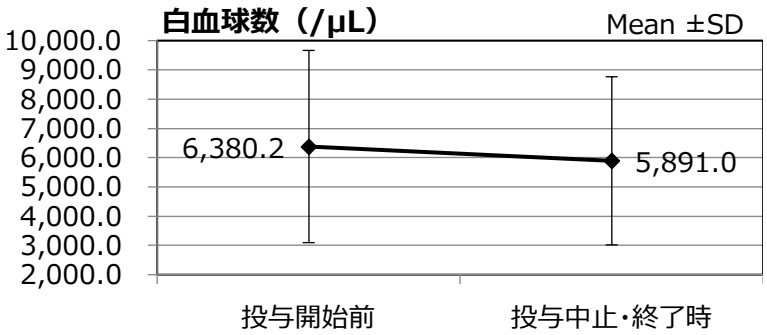


図11-3 ベースラインからの変化量（白血球数）n=384

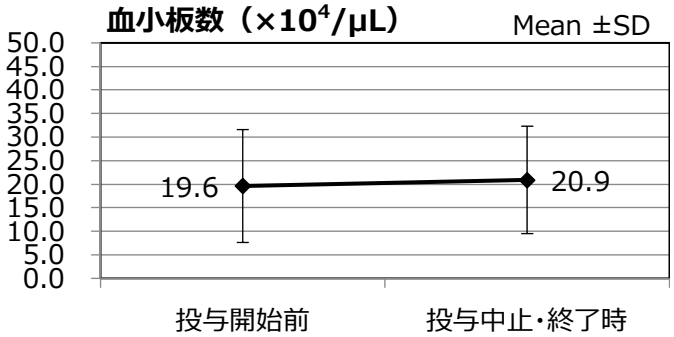


図11-4 ベースラインからの変化量（血小板数）n=383

患者背景別の副作用発現状況

- **本剤投与開始時の年齢区分による副作用発現症例率は、40 歳以上 50 歳未満が 8.33%で最も高く、次いで 70 歳以上 80 歳未満の群で 7.54%であった。**
- **BMI では 30 kg/m^2 以上の群が 8.79%で最も副作用発現症例率が高く、次いで 18.5 kg/m^2 未満が 8.0%であった。**
- **本剤投与開始時の外来・入院の別では、本剤投与開始時に入院患者が 6.02%で最も副作用発現症例率が高かった。入院患者の背景は 75 歳以上が 48.72%、BMI が 18.5 kg/m^2 未満が 17.89%、COVID-19 重症度の中等症Ⅰ/Ⅱが 25.06%、悪性腫瘍の併存が 12.37%、COPD が 8.62%、慢性腎臓病が 17.78%など、ハイリスクな患者が多かったことが影響していると考える。**

表9 患者背景別の副作用発現状況

背景因子	区分	例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率(%)
対象例数	–	3,384	186	216	(5.50)
性別	男	1,782	101	116	(5.67)
	女	1,602	85	100	(5.31)
年齢(歳)	18 歳以上 30 歳未満	91	3	3	(3.30)
	30 歳以上 40 歳未満	147	7	11	(4.76)
	40 歳以上 50 歳未満	300	25	29	(8.33)
	50 歳以上 60 歳未満	442	29	33	(6.56)
	60 歳以上 70 歳未満	716	34	43	(4.75)
	70 歳以上 80 歳未満	743	56	58	(7.54)
	80 歳以上	872	31	38	(3.56)
	不明・開示不可	73	1	1	(1.37)
BMI(kg/m^2)	18.5 kg/m^2 未満	275	22	24	(8.00)
	18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満	1,034	51	58	(4.93)
	25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満	428	31	36	(7.24)
	30 kg/m^2 以上	239	21	24	(8.79)
	不明	1,407	61	74	(4.34)
	未記載	1	0	0	(0.00)
本剤投与時の外来・入院の別	外来	2,188	116	135	(5.30)
	入院	1,129	68	79	(6.02)
	その他	67	2	2	(2.99)
本剤投与開始前の COVID-19 重症度	軽症	2,906	161	186	(5.54)
	中等症 I	353	19	22	(5.38)
	中等症 II	109	5	6	(4.59)
	重症	1	0	0	(0.00)
	不明	15	1	2	(6.67)

背景因子	区分	例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用 発現症例率(%)
基礎疾患（重症化リスク因子の疾患含む）の有無	なし	505	29	33	(5.74)
	あり	2,840	156	181	(5.49)
	不明	39	1	2	(2.56)
透析治療の有無	なし	3,222	180	209	(5.59)
	あり	103	6	7	(5.83)
	不明	59	0	0	(0.00)
本剤投与開始時の肝機能障害の有無	なし	3,276	178	205	(5.43)
	あり	77	7	9	(9.09)
	不明	31	1	2	(3.23)
本剤投与開始時の腎機能障害の有無	なし	3,034	165	189	(5.44)
	あり	319	20	25	(6.27)
	不明	31	1	2	(3.23)
SARS-CoV-2 感染症ワクチン接種の有無	なし	292	14	17	(4.79)
	あり	2,755	163	190	(5.92)
	不明	336	9	9	(2.68)
	未記載	1	0	0	(0.00)
SARS-CoV-2 感染症ワクチン接種回数	1 回	28	1	1	(3.57)
	2 回	1,411	85	100	(6.02)
	3 回	1,003	62	70	(6.18)
	4 回	185	11	13	(5.95)
	不明	128	4	6	(3.13)
SARS-CoV-2 感染症ワクチン最終接種年月から本剤投与開始までの期間(月)	投与前 7 ヵ月以前	524	29	32	(5.53)
	投与前 6-4 ヵ月	808	53	62	(6.56)
	投与前 3-1 ヵ月	430	28	36	(6.51)
	本剤投与開始月以降	186	13	16	(6.99)
	不明	807	40	44	(4.96)

有効性集計結果：有効性解析対象症例　3,177例

有効性解析対象症例3,177例において外来患者が2,044例と入院患者が1,069例、その他（介護保健施設など）の患者が64例であり、背景が異なることから主に外来患者、及び入院患者のうち本剤投与開始前における酸素投与又は機械的人工換気がなしの患者について、以下の定義に従った複合エンドポイントでの発現数及び発現率を算出した。なお、有効性解析対象の観察期間は、中央値が30日、平均37.9日であった。

外来患者のエンドポイント：本剤投与開始日から29日までの入院（隔離入院・検査入院など本剤投与前から予定していた入院を除いた理由での入院）又は死亡
入院患者（本剤投与開始時における酸素投与又は機械的人工換気がなし）のエンドポイント：本剤投与開始日から29日までの死亡、又は酸素投与/機械的人工換気の治療開始あり

外来患者における有効性：

- **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・検査入院など本剤投与前から予定されていた入院を除く入院）又は死亡は49例（2.40%）であった。**
- **外来患者におけるCOVID-19関連の入院（隔離入院・検査入院を除く）又は死亡は36例（1.76%）であった。**

表10　外来患者におけるDay29までの入院・死亡の発現症例数

Outcomes	N	発現症例数	%
投与開始日から 29 日までの入院	2,044	48	2.35%
投与開始日から 29 日までの死亡	2,044	2	0.10%
投与開始日から 29 日までの入院・死亡（複合エンドポイント）	2,044	49	2.40%
投与開始日から 29 日までの COVID-19 関連の入院・死亡	2,044	36	1.76%

注）死亡2例はいずれもラゲブリオとの因果関係なし、2例はいずれも90歳代、ラゲブリオの最終投与終了後の死亡で、うち1例は入院はなく死亡（悪性腫瘍による死亡）

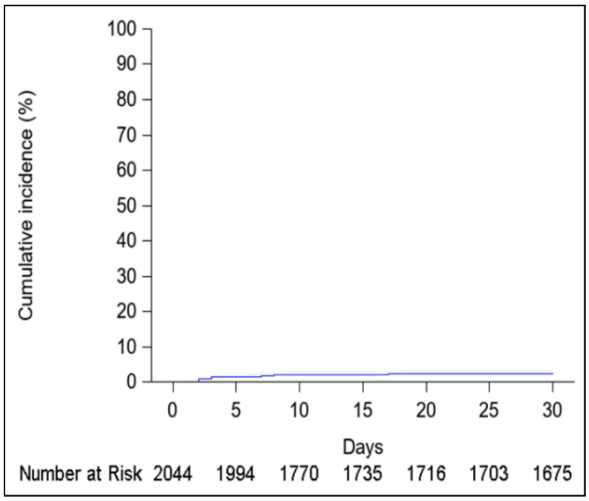


図12　外来患者におけるDay29までの入院又は死亡の累積発現状況

- **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・検査入院など本剤投与前から予定されていた入院を除く入院）又は死亡の症例は全外来患者の2%（49例/2,044例）であり、背景としては75歳以上が29例（59.18%）で、入院・死亡へ至った症例の年齢の中央値は81歳（範囲：25~97歳、第一四分位が60歳、第三四分位が88歳）であった。また、本剤投与期間が1~2日の症例で15例（30.61%）の発現であった。**
- **重症化リスク因子別では、65歳以上の高齢者、高血圧、重症化リスク因子の保有が4個以上、本剤投与開始時の酸素飽和度が93%以下の症例で入院となった症例数が多かった。**

表 11　外来患者における Day29 までの入院又は死亡発現症例の背景因子

背景因子	区分	例数	イベント症例数	イベント症例率(%)
対象例数	–	2,044	49	(2.40)
性別	男	1,075	23	(2.14)
	女	969	26	(2.68)
年齢(歳)	18 歳以上 40 歳未満	161	3	(1.86)
	40 歳以上 60 歳未満	542	8	(1.48)
	60 歳以上 80 歳未満	960	13	(1.35)
	80 歳以上	357	25	(7.00)
BMI(kg/m^2)	18.5 kg/m^2 未満	58	2	(3.45)
	18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満	467	12	(2.57)
	25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満	230	8	(3.48)
	30 kg/m^2 以上	138	4	(2.90)
本剤投与開始前の COVID-19 重症度	軽症	1,895	36	(1.90)
	中等症 I	124	11	(8.87)
	中等症 II	18	2	(11.11)
重症化リスク因子の有無	なし	99	0	(0.00)
	あり	1,945	49	(2.52)
重症化リスク因子 †	65 歳以上の高齢者	1,064	35	(3.29)
	悪性腫瘍	122	4	(3.28)
	慢性閉塞性肺疾患（COPD）	109	3	(2.75)
	慢性腎臓病	87	12	(13.79)
	糖尿病	409	12	(2.93)
	高血圧	911	29	(3.18)
	脂質異常症	487	17	(3.49)
	固形臓器移植後の免疫不全	3	1	(33.33)
	肥満（BMI30 以上）	141	4	(2.84)
	喫煙	464	9	(1.94)
	その他	401	11	(2.74)
重症化リスク因子保有数	1	673	6	(0.89)
	2	612	18	(2.94)
	3	416	11	(2.64)
	4 以上	244	14	(5.74)
基礎疾患（重症化リスク因子の疾患含む）の有無	なし	398	5	(1.26)
	あり	1,615	44	(2.72)

背景因子	区分	例数	イベント症例数	イベント症例率(%)
本剤投与開始時の腎機能障害の有無	なし	1,924	36	(1.87)
	あり	93	13	(13.98)
併用薬剤（COVID-19 に対する併用薬剤）の有無	なし	1,570	21	(1.34)
	あり	414	21	(5.07)
併用薬剤（COVID-19 に対する併用薬剤）の内容†	抗ウイルス薬	8	8	(100.00)
	レムデシビル	8	8	(100.00)
	中和抗体薬	34	9	(26.47)
	ソトロビマブ	10	2	(20.00)
	その他の抗 SARS-CoV-2 抗体製剤（詳細不明含む）	24	7	(29.17)
	その他の薬剤	22	6	(27.27)
	ステロイド剤	20	5	(25.00)
	血液凝固阻止剤（ヘパリン製剤）	2	1	(50.00)
	対症療法	370	8	(2.16)
SARS-CoV-2 感染症ワクチン接種の有無	なし	155	5	(3.23)
	あり	1,721	40	(2.32)
SARS-CoV-2 感染症ワクチン接種回数	1 回	14	0	(0.00)
	2 回	828	24	(2.90)
	3 回	653	11	(1.68)
	4 回	140	1	(0.71)
透析治療の有無	なし	1,986	46	(2.32)
	あり	19	3	(15.79)
症状発現時期	2022/3/31 まで（第 6 波期）	1,099	32	(2.91)
	2022/4/1~2022/6/30（参考時期）	327	9	(2.75)
	2022/7/1~2022/9/30（第 7 波期）	473	7	(1.48)
	2022/10/1 以降（参考時期）	116	1	(0.86)
本剤投与開始時の酸素飽和度	96%以上	998	22	(2.20)
	94~95%	74	5	(6.76)
	93%以下	21	5	(23.81)

†:重複集計

入院患者（本剤投与開始時に酸素投与なし）における有効性：

- **本剤投与開始時に酸素投与を行わなかった入院患者で、本剤投与開始日から29日までの死亡は13例、酸素投与を開始した症例は40例で、人工換気（ECMOを含む）を要した症例は0例であった。**
- **入院患者におけるDay29までの複合エンドポイントでは発現率は4.97%であった。**

表12 入院患者におけるDay29までの死亡・酸素投与又は機械的人工換気の開始の発現状況

Outcomes	N	発現症例数	%
投与開始日から 29 日までの死亡	946	13	1.37%
投与開始日から 29 日までの酸素投与開始あり	946	40	4.23%
投与開始日から 29 日までの機械的人工換気（ECMO 含む）開始あり	946	0	0.00%
投与開始日から 29 日までの酸素投与又は機械的人工換気（ECMO 含む）開始あり	946	40	4.23%
投与開始日から 29 日までの死亡、酸素投与又は機械的人工換気（ECMO 含む）開始あり（複合エンドポイント）	946	47	4.97%

その他の患者における有効性：

- **本剤投与開始時の外来・入院の別で「その他」の患者では、クリニック併設介護保健施設の入所患者や在宅診療患者が含まれた。「その他」の患者では、本剤投与開始日から29日までの入院が64例中9例（14.06%）であり、COVID-19による入院が8例（隔離入院2例、治療入院6例）、COVID-19以外の治療目的の入院が1例であった。**
- **本剤投与開始日から29日までの死亡例が64例中7例（10.94%）であった。**

有効性集計：酸素投与状況の集計結果

- **有効性解析対象症例3,177例のうち、本剤投与後の酸素療法の新たな開始例は56例（1.76%）であった。本剤投与後に酸素療法を開始した56例は、入院患者が43例、外来患者が10例、その他の患者が3例であった。**
- **本剤投与後に開始した酸素投与の種類では経鼻カニュラが最も多く48例（1.51%）、次いで酸素マスクが11例（0.35%）であり、機械的人工換気の治療例は0例であった。**
- **本剤投与後に開始した酸素投与量の中央値は2.0L/分（範囲：1~40L/分）であり、酸素投与ありのうち治療期間不明又は観察期間終了後も継続の14例を除く42例における酸素投与期間は、中央値が4.5日（範囲：1~31日）であった。**

表 13 酸素投与又は機械的人工換気の使用状況

背景因子	区分	対象例数	例数(%)	
酸素投与又は機械的人工換気の有無	なし	3,177	2,989	(94.08)
	あり		188	(5.92)
	本剤投与開始後に治療開始		56	(1.76)
本剤投与開始後に開始した酸素投与種類（重複集計）	経鼻カニュラ	3,177	48	(1.51)
	酸素マスク		11	(0.35)
	ネーザルハイフロー		2	(0.06)
	リザーバー付きマスク		5	(0.16)

最終報告結果のまとめ

適正使用について：

- 新型コロナウイルス感染症の症状発現日から本剤投与開始日までの期間では、5日以内に本剤が投与開始された症例が94%であった（中央値が2日）。また、用法用量どおりに服薬を終了した患者は96%であり、ほとんどの患者において本剤が適正使用されていることが確認できた。

安全性集計結果のまとめ：

- 全副作用発現症例割合は5.5%、重篤な副作用発現割合は0.2%であり、0.5%以上に発現した副作用は下痢及び発疹であった。また、高齢者、基礎疾患を有する症例などの背景に関わらず安全性の懸念は認められなかった。
- 本剤の医薬品リスク管理計画に基づく安全性検討事項の「過敏症（アナフィラキシーを含む）」及び「骨髄抑制」について、本調査により集積された情報から新たな安全性の懸念はなく、新たな対策は不要と考える。

有効性集計結果のまとめ：

- 外来患者における本剤投与開始日から29日までの入院又は死亡は約2%で、入院患者においても機械的人工換気を行った症例はなく、本剤の有効性に懸念は認められなかった。
- 外来患者において入院又は死亡に至った症例の背景因子は、主に80歳以上、COVID-19重症度で中等症Ⅰ・Ⅱ、重症化リスク因子保有数が4個以上、本剤投与開始時の酸素飽和度が93%以下であった。高齢者や基礎疾患、合併症のある患者に対しては、特に継続した観察を行い、注意が必要と考えられた。

〔お問合わせ先〕
MSD株式会社　医薬情報担当者/MSD株式会社　カスタマーサポートセンター
電話番号：0120-024-961
受付時間：　9：00～17：30（土日祝日･当社休日を除く）