

電子添文改訂及び妊娠している女性に関するお知らせ

注意－特例承認医薬品

2023年4-5月

抗ウイルス剤

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ラゲブリオ[®] カプセル200mg

(モルヌピラビルカプセル)

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

このたび、標記製品の電子添文を以下のとおり改訂しましたのでお知らせいたします。今後のご使用に際しましては最新の電子添文をご参照くださいますようお願い申し上げます。

また、本剤は妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌となっております。同意取得は不要となりますが、引き続き『「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』及び「ラゲブリオ[®]カプセル200mg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」をご利用いただきますようよろしくお願い申し上げます（6ページ）。

弊社製品のご使用にあたって、副作用等臨床上好ましくない事象をご経験の際には、弊社MRまでご連絡くださいますようお願い申し上げます。

MSD 株式会社

《改訂概要》

改訂項目	改訂内容
有効期間	従来30箇月から36箇月に延長しました。
本文冒頭	同意を得てから投与することに関する文章を削除しました。
9.6 授乳婦	非臨床試験の結果に基づき「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。」を追記しました。
11.2 その他の副作用	国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験 [MOVE-OUT (002) 試験] の無作為割り付けされた全例における結果に基づき、発現頻度の範囲を1%以上5%未満から1%以上2%未満に変更しました。また、「頭痛」の頻度を1%以上5%未満から1%未満に変更しました。
16.1 血中濃度 16.2 吸収	日本人のデータに差し替えました。
17.1 有効性及び安全性に関する試験	無作為割り付けされた全例における結果での副作用の発現頻度に情報を更新しました。
18.4 薬剤耐性	SARS-CoV-2の試験データが得られたため、差し替えました。
21. 承認条件	特例承認条件解除に伴い21.2及び21.3を削除しました。
23. 主要文献	1) Nakamura K, et al. Clin Transl Sci. 2022 ; 15 : 2697-708.を追加しました。

- ・ 今回の改訂内容は医薬品安全対策情報（DSU）No.317（2023年5月）に掲載されます。
- ・ 改訂後の電子添文全文は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」（<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）ならびに弊社ホームページ（<https://www.msconnect.jp/>）に掲載しております。
- ・ 添付文書閲覧アプリ「添文ナビ」を用いて、以下のGS1バーコードを読み取ることで、PMDAホームページ上の最新の電子添文等をご覧いただけます。

ラゲブリオカプセル (MSD)

(01)14987185810767

《改訂内容》

改訂後	改訂前																																								
有効期間：36箇月	有効期間：30箇月																																								
削除→	<p>本文冒頭</p> <p>本剤は、本邦で特例承認されたものであり、承認時において有効性、安全性、品質に係る情報は限られており、引き続き情報を収集中である。そのため、本剤の使用に当たっては、あらかじめ患者又は代諾者に、その旨並びに有効性及び安全性に関する情報を十分に説明し、文書による同意を得てから投与すること。</p>																																								
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>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。</p> <p><u>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。</u>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。</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>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。</p> <p>動物において、モルヌピラビルの乳汁移行試験は実施しておらず、ヒト乳汁中への移行の有無及び乳汁産生への影響に関するデータはない。</p>																																								
<p>11. 副作用</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上2%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>下痢、悪心</td> <td>嘔吐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td>浮動性めまい</td> <td><u>頭痛</u></td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td> <td></td> <td>発疹、蕁麻疹</td> <td>中毒性皮疹、紅斑</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">略（変更なし）</td> </tr> </tbody> </table>		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	<u>頭痛</u>		皮膚及び皮下組織障害		発疹、蕁麻疹	中毒性皮疹、紅斑	略（変更なし）				<p>11. 副作用</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>下痢、悪心</td> <td>嘔吐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td>浮動性めまい、<u>頭痛</u></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td> <td></td> <td>発疹、蕁麻疹</td> <td>中毒性皮疹、紅斑</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">略</td> </tr> </tbody> </table>		1%以上5%未満	1%未満	頻度不明	胃腸障害	下痢、悪心	嘔吐		神経系障害	浮動性めまい、 <u>頭痛</u>			皮膚及び皮下組織障害		発疹、蕁麻疹	中毒性皮疹、紅斑	略			
	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	<u>頭痛</u>																																							
皮膚及び皮下組織障害		発疹、蕁麻疹	中毒性皮疹、紅斑																																						
略（変更なし）																																									
	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明																																						
胃腸障害	下痢、悪心	嘔吐																																							
神経系障害	浮動性めまい、 <u>頭痛</u>																																								
皮膚及び皮下組織障害		発疹、蕁麻疹	中毒性皮疹、紅斑																																						
略																																									

(部：自主改訂、部：削除、 部：移動)

改訂後

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

略 (変更なし)

(1) 単回投与

健康成人にモルヌピラビル800mgを単回経口投与した際のNHCの血漿中濃度推移を図1に、血漿中薬物動態パラメータを表1に示す。モルヌピラビル200~1600mgの範囲で、NHCの C_{max} 及びAUCは概して用量に比例して増加した¹⁾。

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

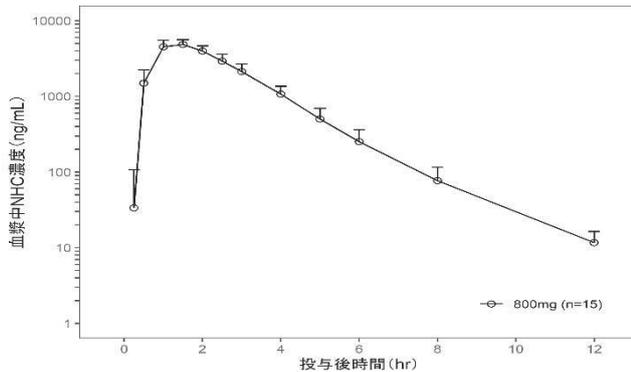


表1 健康成人にモルヌピラビル800mgを単回経口投与した際のNHCの血漿中薬物動態パラメータ

例数	T_{max}^{\dagger} (hr)	C_{max}^{\ddagger} (ng/mL)	AUC_{0-12hr}^{\ddagger} (ng · hr/mL)
<u>15</u>	<u>1.50</u> (1.00-2.00)	<u>5000</u> (4450-5610)	<u>12100</u> (11100-13300)

†中央値 (範囲)

‡幾何平均 (95%信頼区間)

(2) 反復投与

健康成人にモルヌピラビル800mgを12時間ごとに反復経口投与した際のNHCの血漿中薬物動態パラメータは表2のとおりであった。1日2回の反復経口投与で得られたNHCの AUC_{0-12hr} の累積係数 (1.05)に基づく有効半減期は2.73時間であった¹⁾。

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

例数	T_{max}^{\dagger} (hr)	C_{max}^{\ddagger} (ng/mL)	AUC_{0-12hr}^{\ddagger} (ng · hr/mL)
<u>13</u>	<u>1.50</u> (1.00-2.50)	<u>4660</u> (4130-5260)	<u>12700</u> (11600-13900)

†中央値 (範囲)

‡幾何平均 (95%信頼区間)

改訂前

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

略

(1) 単回投与

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

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

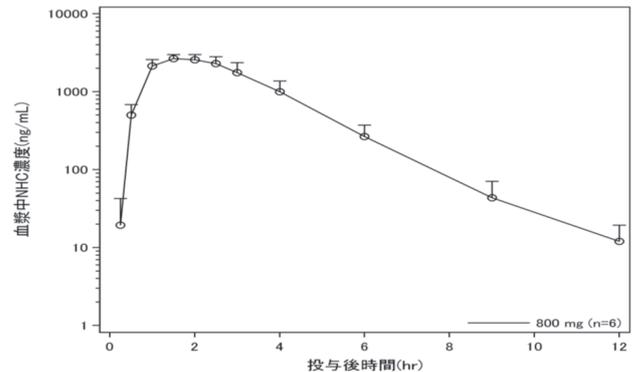


表1 健康成人にモルヌピラビル800mgを単回経口投与した際のNHCの血漿中薬物動態パラメータ

例数	T_{max}^{\dagger} (hr)	C_{max}^{\ddagger} (ng/mL)	AUC_{0-12hr}^{\ddagger} (ng · hr/mL)
<u>6</u>	<u>1.75</u> (1.50-2.50)	<u>2770</u> (13.3)	<u>8190</u> (21.5)

†中央値 (範囲)

‡幾何平均 (変動係数%)

(2) 反復投与

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

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

例数	T_{max}^{\dagger} (hr)	C_{max}^{\ddagger} (ng/mL)	AUC_{0-12hr}^{\ddagger} (ng · hr/mL)
<u>5</u>	<u>1.50</u> (1.00-2.02)	<u>2970</u> (16.8)	<u>8330</u> (17.9)

†中央値 (範囲)

‡幾何平均 (変動係数%)

()部：自主改訂、=部：削除

改訂後	改訂前
<p>16.2 吸収</p> <p>16.2.1 食事の影響</p> <p>健康成人にモルヌピラビル800mgを単回経口投与^(注)した際、高脂肪食摂取後投与では空腹時投与に比べてNHCのC_{max}は24%減少し、AUCは両条件下で同程度であった¹⁾。本剤は、食事とは関係なく投与可能である。</p>	<p>16.2 吸収</p> <p>16.2.1 食事の影響</p> <p>健康成人にモルヌピラビル200mgを単回経口投与^(注)した際、高脂肪食摂取後投与では空腹時投与に比べてNHCのC_{max}は35%減少し、AUCは両条件下で同程度であった(外国人データ)。本剤は、食事とは関係なく投与可能である。</p>
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験 [MOVE-OUT (002) 試験]</p> <p>中略 (変更なし)</p> <p>副作用発現頻度は、モルヌピラビル800mg群で8.0% (57/710例)であり、主な副作用 (発現割合1%以上) は、下痢1.7% (12/710例)、悪心1.4% (10/710例)、浮動性めまい1.0% (7/710例)であった。[5.1、7.参照]</p>	<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験 [MOVE-OUT (002) 試験]</p> <p>中略</p> <p>副作用発現頻度は、モルヌピラビル800mg群で12.4% (48/386例)であり、主な副作用 (発現割合1%以上) は、下痢3.1% (12/386例)、悪心2.3% (9/386例)、浮動性めまい1.3% (5/386例)、頭痛1.0% (4/386例)であった。[5.1、7.参照]</p>
<p>18. 薬効薬理</p> <p>18.4 薬剤耐性</p> <p>NHCの存在下でSARS-CoV-2(USA-WA1/2020株)をVero E6細胞培養系にて30回継代した結果、NHCのEC₅₀値の変化は2倍未満であった。30回継代したSARS-CoV-2ではゲノム全体にランダムに変異が認められた。</p>	<p>18. 薬効薬理</p> <p>18.4 薬剤耐性</p> <p>細胞培養系でのSARS-CoV-2のNHCに対する耐性の誘導については検討していない。他のコロナウイルス(MERS-CoV)を用いた耐性誘導試験では、細胞培養系で30回継代した結果、2倍程度の感受性の低下が認められた。この30回継代したMERS-CoVではゲノム全体にランダムに変異が認められた。</p>
<p>21. 承認条件</p> <p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p style="text-align: right;">削除→</p>	<p>21. 承認条件</p> <p>21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p>21.2 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請すること。</p> <p>21.3 医薬品医療機器等法施行規則第41条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して6ヶ月とする。また、提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、医薬品医療機器等法第74条の2第3項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。</p>
<p>23. 主要文献</p> <p>1) Nakamura K, et al. Clin Transl Sci. 2022 ; 15 : 2697-708.</p> <p>2) Crotty S, et al. Nat Med. 2000 ; 6 : 1375-9.</p> <p>3) Tejero H, et al. Curr Top Microbiol Immunol. 2016 ; 392 : 161-79.</p>	<p>23. 主要文献</p> <p>←追記</p> <p>1) Crotty S, et al. Nat Med. 2000 ; 6 : 1375-9.</p> <p>2) Tejero H, et al. Curr Top Microbiol Immunol. 2016 ; 392 : 161-79.</p>

(部：自主改訂、部：削除)

《改訂理由》

有効期間

安定性試験結果に伴い、有効期間を30箇月から36箇月に延長しました。

本文冒頭

特例承認後に提出した資料の評価が完了し、同意取得に関する承認条件が解除されたため削除しました。

9.6 授乳婦

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が終了し、出生児の血漿中にNHCが検出されたことから、結果を記載しました。

11.2 その他の副作用

国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験 [MOVE-OUT (002) 試験] の無作為割り付けされた全例における結果に基づき、頻度の情報を更新しました。

16.1 血中濃度、16.2 吸収

日本人健康成人を対象とした008試験の論文に基づき、「16.1.1 健康成人」及び「16.2.1 食事の影響」の記載を日本人データに差し替えました。また、主要文献が追加されたため、文献番号を追記しました。

17.1 有効性及び安全性に関する試験

国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験 [MOVE-OUT (002) 試験] の無作為割り付けされた全例における結果に基づき、副作用の発現頻度を更新しました。

18.4 薬剤耐性

SARS-CoV-2に対するNHCの*In vitro*耐性誘導試験結果が得られたことから、MERS-CoVを用いた試験の記載をSARS-CoV-2を用いた試験結果に差し替えました。

21. 承認条件

21.2 特例承認後に提出した資料の評価が完了し、同意取得に関する承認条件が解除されたため削除しました。

21.3 承認時に提出が猶予された資料を提出し、承認条件が解除されたため削除しました。

23. 主要文献

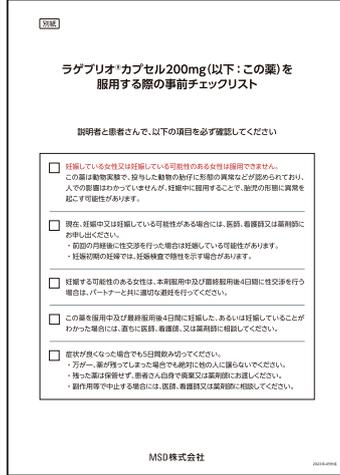
16項に記載した日本人健康成人を対象とした008試験の結果に関する論文を追加しました。追加に伴い、文献番号を繰り下げました。

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

本剤は、妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌となっています。

このたび、承認条件解除により、同意書の取得が不要となりました。これまで、妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性への投与に関する説明については同意書にも記載していましたが、患者様への説明と妊娠の確認につきましては、弊社医療関係者向けウェブサイトに掲載しています、『「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』の別紙「ラゲブリオ®カプセル 200mg を服用する際の事前チェックリスト」をご使用いただき、妊娠やその可能性の有無のご確認、本剤服用中及び服用後の避妊に関するご説明を引き続きさせていただきますようお願い致します。さらに、患者様自身も妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性への投与が禁忌であることをより一層意識していただくために、妊娠する可能性のある女性の患者様へは「ラゲブリオ®カプセル 200mg 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」をお渡しいただくようお願い致します。

<各資材イメージ>

対象	医療従事者	患者及び家族
資材名	「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	ラゲブリオ®カプセル 200mg 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
資材イメージ		
資材リンク	https://www.msconnect.jp/lagevrio_pregnant/	https://www.msconnect.jp/lagevrio_pregnant_patient/

MSD 株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12
ホームページ <http://www.msd.co.jp/>

製品情報お問い合わせ先

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）

2023年4月
改訂連絡番号：23-02