

電子添文改訂のお知らせ

2025年10-11月

抗ウイルス剤

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ラゲブリオ[®]錠400mg

(モルヌピラビル錠)

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。

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
9.5 妊婦	N-ヒドロキシシチジン (NHC) の臨床曝露比の記載を「18倍」から「20倍」に更新しました。
15.2 非臨床試験に基づく情報	NHCの臨床曝露比の記載を「5.4倍」から「6倍」、「19倍」から「21倍」、「1.6倍」から「2倍」にそれぞれ更新しました。
16.6.1 腎機能障害者	重度腎機能障害者 (eGFR 30mL/min/1.73m ² 未満) の臨床薬物動態試験結果を追記しました。
16.6.2 肝機能障害者	中等度肝機能障害者 (Child-Pugh分類B) の臨床薬物動態試験結果を追記しました。
18.2 <i>In vitro</i> 抗ウイルス作用	各種変異株 (Omicron BA.4.6、BQ.1.1、XBB.1、XBB.1.5及びXBB.1.16系統) に対するNHCの抗ウイルス作用に関するデータを追記しました。
23. 主要文献	主要文献に「Duncan KE, et al. Clin Transl Sci. 2024 ; 17 : e70073.」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.340 (2025年11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>) 及び弊社ホームページ (<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。



《改訂内容》

改訂後	改訂前
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 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、<i>N</i>-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. 特定の背景を有する患者に関する注意 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、<i>N</i>-ヒドロキシシチジン（NHC）の臨床曝露量の8倍に相当する用量で催奇形性及び胚・胎児致死が、3倍以上に相当する用量で胎児の発育遅延が認められている。また、妊娠ウサギの器官形成期にモルヌピラビルを投与した実験において、NHCの臨床曝露量の18倍に相当する用量で胎児体重の低値が認められている。[2.2、8、9.4 参照]
15. その他の注意 15.2 非臨床試験に基づく情報 15.2.1 略（変更なし） 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 略（変更なし）	15. その他の注意 15.2 非臨床試験に基づく情報 15.2.1 略 15.2.2 3ヵ月間投与毒性試験において、NHCのAUCに基づく臨床曝露量の5.4倍に相当する用量の投与で急速に成長しているラットの大腿骨及び脛骨に骨端軟骨成長板の肥厚が認められた。同様の変化は、ラットの1ヵ月間投与試験（曝露量は上記試験と同程度）並びにマウス（臨床曝露量の19倍までを1ヵ月間投与）及びイヌ（臨床曝露量の1.6倍までを14日間投与）の試験では認められていない。 15.2.3 略
16. 薬物動態 16.6 特定の背景を有する患者 16.6.1 腎機能障害者 モルヌピラビル及びNHCの主要な消失経路は腎排泄ではない。母集団薬物動態解析の結果、軽度及び中等度の腎機能障害がNHCの薬物動態に及ぼす意味のある影響はみられなかった。また、臨床薬物動態試験において、重度腎機能障害者（eGFR 30mL/min/1.73m²未満）にモルヌピラビルを単回経口投与した際、NHCのAUC_{0-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）³⁾。透析を必要とする患者におけるモルヌピラビル及びNHCの薬物動態の評価は実施していない。 16.6.2 肝機能障害者 非臨床試験の結果、NHCの主要な消失経路は肝代謝ではないと考えられた。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-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）³⁾。また、モルヌピラビルは主に消化管及び肝臓でNHCへ代謝される一方、モルヌピラビルの加水分解に必要な代謝酵素は広範な組織に分布しているため、肝機能障害がモルヌピラビルの曝露量に影響を及ぼす可能性は低い。 16.6.3 略（変更なし）	16. 薬物動態 16.6 特定の背景を有する患者 16.6.1 腎機能障害者 モルヌピラビル及びNHCの主要な消失経路は腎排泄ではないため、腎機能障害がこれらの排泄に影響を及ぼす可能性は低い。母集団薬物動態解析の結果、軽度及び中等度の腎機能障害がNHCの薬物動態に及ぼす意味のある影響はみられなかった（外国人データ）。重度腎機能障害患者（eGFR 30mL/min/1.73m²未満）又は透析を必要とする患者におけるモルヌピラビル及びNHCの薬物動態の評価は実施していない。 16.6.2 肝機能障害者 肝機能障害者におけるモルヌピラビル及びNHCの薬物動態の評価は実施していない。非臨床試験の結果、NHCの主要な消失経路は肝代謝ではないと考えられた。また、モルヌピラビルは主に消化管及び肝臓でNHCへ代謝される一方、モルヌピラビルの加水分解に必要な代謝酵素は広範な組織に分布しているため、肝機能障害がモルヌピラビル及びNHCの曝露量に影響を及ぼす可能性は低い。 16.6.3 略

（_____部：自主改訂）

改訂後	改訂前
18. 薬効薬理 18.1 作用機序 モルスピラビルはプロドラッグであり、NHCに代謝され細胞内に取り込まれた後、活性型であるNHC-TPにリン酸化される。NHC-TPがウイルス由来RNA依存性RNAポリメラーゼによりウイルスRNAに取り込まれた結果、ウイルスゲノムのエラー頻度が増加し、ウイルスの増殖が阻害される^{3), 5)}。 18.2 <i>In vitro</i>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 (EC₅₀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、EC₅₀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であった (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、EC₅₀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であった (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、EC₅₀値の範囲は0.45~0.67 μmol/Lであった (Vero E6-TMPRSS2-ACE2細胞)。 18.3~18.4 略 (変更なし)	18. 薬効薬理 18.1 作用機序 モルスピラビルはプロドラッグであり、NHCに代謝され細胞内に取り込まれた後、活性型であるNHC-TPにリン酸化される。NHC-TPがウイルス由来RNA依存性RNAポリメラーゼによりウイルスRNAに取り込まれた結果、ウイルスゲノムのエラー頻度が増加し、ウイルスの増殖が阻害される^{3), 4)}。 18.2 <i>In vitro</i>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 (EC₅₀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及びBA.4系統) に対して抗ウイルス作用を示し、EC₅₀値の範囲は従来株 (USA-WA1/2020株) では0.63~2.26 μmol/L、変異株では0.92~5.5 μmol/Lであった (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及びBA.5系統) に対して抗ウイルス作用を示し、EC₅₀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であった (Vero E6-TMPRSS2細胞)。 ←追記 18.3~18.4 略
23. 主要文献 1) Nakamura K, et al. Clin Transl Sci. 2022 ; 15 : 2697-708. 2) Fiore JL, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2025 ; 69 : e0143424. 3) Duncan KE, et al. Clin Transl Sci. 2024 ; 17 : e70073. 4) Crotty S, et al. Nat Med. 2000 ; 6 : 1375-9. 5) Tejero H, et al. Curr Top Microbiol Immunol. 2016 ; 392 : 161-79.	23. 主要文献 1) Nakamura K, et al. Clin Transl Sci. 2022 ; 15 : 2697-708. 2) Fiore JL, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2025 ; 69 : e0143424. ←追記 3) Crotty S, et al. Nat Med. 2000 ; 6 : 1375-9. 4) Tejero H, et al. Curr Top Microbiol Immunol. 2016 ; 392 : 161-79.

(_____ 部：自主改訂)

《改訂理由》

9.5 妊婦、15.2 非臨床試験に基づく情報

ラゲブリオの母集団薬物動態解析について、第Ⅱ相試験終了時までのデータに基づくこれまでの解析から、第Ⅲ相試験までのデータを追加した解析に更新しました。今回、この更新された母集団薬物動態解析の結果に基づき、非臨床試験における臨床曝露量に対する比を見直し、9.5項及び15.2項を更新しました。本更新による臨床曝露比の変更は軽微であり、リスク評価に及ぼす影響はありません。なお、9.5項に合わせ15.2項の数値も整数に統一しました。

16.6.1 腎機能障害者、16.6.2 肝機能障害者

新たに2つの臨床薬物動態試験（003試験：重度腎機能障害者の試験、016試験：中等度肝機能障害者の試験）の結果を得たため、追記しました。重度腎機能障害者及び中等度肝機能障害者のいずれにおいても、健康成人と比較し薬物動態に意味のある差はみられませんでした。

18.2 *In vitro*抗ウイルス作用

各種変異株（Omicron BA.4.6、BQ.1.1、XBB.1、XBB.1.5及びXBB.1.16系統）に対するNHCの抗ウイルス作用に関するデータが追加で得られたため、追記しました。

23. 主要文献

重度腎機能障害者（eGFR 30mL/min/1.73m²未満）及び中等度肝機能障害者（Child-Pugh分類B）の臨床薬物動態試験結果が論文化されたため追加しました。

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）

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 <https://www.msd.co.jp/>

2025年10月

改訂連絡番号：25-13