

(地 452F)

令和 4 年 1 月 1 3 日

都道府県医師会 担当理事 殿

郡市区医師会 担当理事 殿

公益社団法人日本医師会副会長

猪 口 雄 二

(公印省略)

新型コロナウイルス感染症治療薬「モルヌピラビル」

(販売名：ラゲブリオ®カプセル 200mg) の処方に関する留意点について

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

貴殿におかれましては、コロナ対応にご尽力いただきお礼申し上げます。

先般、特例承認されました新型コロナウイルス感染症治療薬「モルヌピラビル」(販売名：ラゲブリオ®カプセル 200mg) の使用に当たっては、別紙の内容を含め、ご留意いただきたく小職からも改めてお願いする次第です。

本剤の供給に当たっては、当面、厚生労働省が所有した上で、医療機関及び薬局へ配分(無償譲渡)されることとされており、あらかじめ本剤の製造販売業者(MSD株式会社)が提供する「ラゲブリオ登録センター」への登録が必要となっております(令和3年12月28日付(健Ⅱ472F)(地438)および令和4年1月5日付(健Ⅱ481F)(地442)を以て貴会宛てに送付済み)。そのため、本剤の使用に当たっては、院内処方する医療機関等(入院医療機関、臨時の医療施設、往診、即時に診断・処方が可能な医療機関の外来)および院外処方する医療機関ともに登録が必要であることにご留意いただきたく存じます。

また、本剤は、承認時の有効性、安全性、品質に係る情報が限られており、承認後一定期間の製造販売後調査への協力が求められております。

投与対象は、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とされており、妊婦又は妊娠している可能性のある患者は禁忌です。

つきましては、新型コロナウイルス感染症の患者の治療に当たり、別記についてご留意のうえ、適正な使用にご協力いただきたくお願い申し上げます。

【モルヌピラビル（販売名：ラゲブリオ®カプセル 200mg）】

● 用法用量

- ・ 1日2回（4カプセルずつ）、5日間経口投与（40カプセル入りボトル1瓶を患者に交付）
- ・ 発症してから速やかに投与する（5日以内）

● 対象患者

- ・ 対象患者は18歳以上で、重症化リスク因子（※）を有する軽症～中等症Ⅰの患者
- ・ 妊婦、または妊娠している可能性のある女性に対する投与は禁忌（動物実験で流産、奇形などの影響が報告されている。男性に関するデータは存在しない。）

※ 考慮すべき重症化リスク因子

厚生労働省「新型コロナウイルス感染症 診療の手引き」（第6.1版）参照

- ・ 61歳以上
- ・ 活動性の癌（免疫抑制または高い死亡率を伴わない癌は除く）
- ・ 慢性腎臓病
- ・ 慢性閉塞性肺疾患
- ・ 肥満（BMI 30kg/m²以上）・重篤な心疾患（心不全、冠動脈疾患または心筋症）
- ・ 糖尿病
- ・ ダウン症
- ・ 脳神経疾患（多発性硬化症、ハンチントン病、重症筋無力症など）
- ・ コントロール不良の HIV 感染症および AIDS
- ・ 肝硬変などの重度の肝臓疾患
- ・ 臓器移植、骨髄移植、幹細胞移植後

● 有効性

- ・ 国際共同臨床第3相試験の重症化リスク減少率は約30%。
無作為化29日目までに理由を問わない入院又は死亡が認められた被験者の割合（MITT 集団）

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

無作為化29日目の生存状況が不明な場合はイベントとされた。

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

● 安全性

- ・ 次の副作用があらわれることがあります。

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

処方する医療機関の留意事項

- 処方に当たって
 - ・ 投与後に患者の定期的なフォローアップを行い、製造販売業者による承認後一定期間の投与症例を含め一定数の症例の調査に協力する。
 - ・ 外来診療の場合、原則として、院外処方により、本剤の在庫を保持し調剤を行う対応薬局を通じて本剤を処方する。
 - ・ あらかじめ、ラゲブリオ登録センターへの対応機関登録を行う。
 - ※ 登録の際、製造販売業者による投与症例の調査協力について確認がある。
 - ※ 登録の際、オンラインで講習を受ける必要がある。
- 院内処方（入院医療機関、臨時の医療施設、往診、即時に診断・処方が可能な医療機関の外来）
 - ・ 投与対象となりうる患者が発生した際、発生した患者の分の本剤をラゲブリオ登録センターで発注し、配分を受ける。（都道府県が選定した医療機関では、患者の発生に備えてあらかじめ一定数の在庫を発注しておくことも可能）
 - ・ 本剤は原則、発注後1～2日程度（日曜祝日を除く）で、医薬品卸から納品される。
 - ・ 入院、往診、即時に診断・処方が可能な外来の場面で処方する。
 - ・ ラゲブリオ登録センターの指示に従って当該患者の投与実績を入力する。
- 院外処方
 - ・ 投与対象となりうる患者が発生した際、対応薬局のリストを患者に示すことにより、患者が希望する対応薬局を確認する。（対応薬局のリストは、当面の間、MSD 株式会社からラゲブリオ登録センターに登録した医療機関宛てにメールで共有される）
 - ・ 処方箋とともに適格性情報や同意書取得等についてのチェックリストを患者が希望した対応薬局にファクシミリ等で送付する。（このとき、処方箋送付先の対応薬局には事前に電話等で一報することが望ましい（開局時間外の場合は確実に電話等で一報する））
 - ・ 処方箋原本とチェックリスト原本は、ファクシミリ等で送付した対応薬局に送付する。
 - ・ 処方箋及びチェックリストを受け取った対応薬局が、ラゲブリオ登録センターの投与実績入力と本剤の調剤を行う。
- 参考
 - ・ 本剤を製造販売する MSD 株式会社のホームページ「MSDConnect（医療関係者向けサイト）」（ラゲブリオ登録センターへの登録方法・製品発注方法等の掲載先）：
<https://www.msconnect.jp/>
 - ・ ラゲブリオ登録センター専用ダイヤル：
0120-682-019

以上

貯法：室温保存
有効期間：24箇月

抗ウイルス剤

承認番号 30300AMX00467000
販売開始 2021年12月

モルヌピラビルカプセル

ラゲブリオ®カプセル200mg

LAGEVRIO® Capsules 200mg

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

劇薬

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること



2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 臨床試験における主な投与経験を踏まえ、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。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

18歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

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

(1) 単回投与

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

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

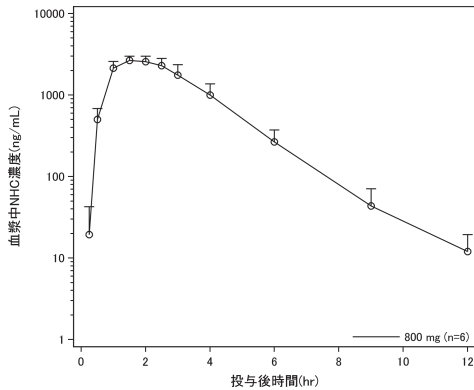


表1 健康成人にモルヌピラビル800mgを単回経口投与した際のNHCの血漿中薬物動態パラメータ

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

† 中央値 (範囲)

‡ 幾何平均 (変動係数%)

(2) 反復投与

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

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

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

† 中央値 (範囲)

‡ 幾何平均 (変動係数%)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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

16.3 分布

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

16.4 代謝

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

16.5 排泄

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

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

16.6.2 肝機能障害者

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

16.6.3 高齢者

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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験成績

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

16.7.2 臨床における薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験は実施していない。

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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

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

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

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

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

‡ 片側P値。

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

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

注: 無作為化29日目までに死亡したすべての症例は、入院後の死亡であった。

なお、本試験の主な選択・除外基準は表2のとおりであった。

表2 第三相パートの主な選択・除外基準

| 選択基準 | 1. SARS-CoV-2陽性（無作為割付け前5日以内に採取した検体を用いたPCR検査等により確認）。 2. SARS-CoV-2による感染症の症状 ^{a)} 発現が無作為割付け前5日以内であり、かつ無作為化時点においてSARS-CoV-2による感染症に関連する症状 ^{b)} が1つ以上認められる。 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定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、多臓器機能不全 【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 に関わらず、SARS-CoV-2による感染症のために4L/min以下の酸素投与を要する ③次のいずれも認められない 安静時の息切れ、呼吸不全 ^{d)} 、ショック状態、多臓器機能不全 4. 次のSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を1つ以上有する。 ・ 61歳以上 ・ 活動性のがん（免疫抑制又は高い死亡率を伴わないがんは除く） ・ 慢性腎臓病 ・ 慢性閉塞性肺疾患 ・ 肥満（BMI 30kg/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 |
|------|--|
| 除外基準 | 1. 入院中又は無作為割付け後48時間以内にSARS-CoV-2による感染症のために入院が必要となることが予想される。 2. SARS-CoV-2による感染症に対するワクチンを無作為割付け前に接種した、又は無作為化29日目までに接種を予定している。 3. 本試験への組入れ理由となった今回のSARS-CoV-2による感染症に対するモノクローナル抗体による治療歴を有する。 |

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

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 *In vitro*抗ウイルス作用

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

18.3 *In vivo*抗ウイルス作用

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

18.4 薬剤耐性

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：モルヌピラビル（Molnupiravir）

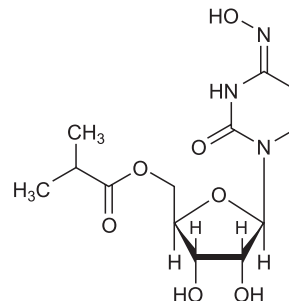
化学名：{(2R,3S,4R,5R)-3,4-Dihydroxy-5-[(4Z)-4-(hydroxyimino)-2-oxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl]oxolan-2-yl)methyl 2-methylpropanoate

分子式：C₁₃H₁₉N₃O₇

分子量：329.31

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

化学構造式：



21. 承認条件

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

22. 包装

40カプセル [瓶、バラ]

23. 主要文献

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

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12