

日薬業発第221号
令和4年9月16日

都道府県薬剤師会 担当役員 殿

日本薬剤師会
副会長 田尻 泰典

新型コロナウイルス感染症における経口抗ウイルス薬（ラゲブリオ®カプセル）の
薬価収載に伴う医療機関及び薬局への配分等について（その3）（周知）

平素より本会会務に格段のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

新型コロナウイルス感染症における経口抗ウイルス薬「ラゲブリオ」の薬価収載等については、本年8月12日付け日薬業発第170号、9月9日付け日薬業発第212号にてお知らせしているとおおり、9月16日より一般流通が開始され、ラゲブリオ登録センターを通じた国購入品の配分は終了されます。

ついては別添のとおり、9月16日以降における、国購入品及び一般流通品の取扱い等について、厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部並びに同医薬・生活衛生局総務課、医薬品審査管理課から都道府県等宛に事務連絡が発出され、本会にも周知依頼方連絡がありましたのでお知らせいたします。

一般流通に伴い、国購入品の配分に係る医療機関及び対応薬局のラゲブリオ登録センターへの登録は不要となり、医療機関及び対応薬局のリストの取扱いは終了となります。また、一般流通開始以降においても、投与にあたり医師による同意取得を行うこととされていますが、国購入品の院外処方の際に医療機関から薬局へ送付されていた「適格性情報や同意書取得等についてのチェックリスト」は、国購入品・一般流通品を問わず、必ずしも求められなくなります。

貴会におかれましては、こうした取扱いの変更を踏まえ、地域の医師会をはじめとする関係者と密にご連携いただき、ラゲブリオを必要とする方への医薬品提供体制が今後も引き続き確保されるよう、格別のご高配をお願い申し上げます。

また、国購入品及び一般流通品の取扱いについては、別添の事務連絡の内容を十分にご了知いただき、貴会会員へのご周知方よろしくようお願い申し上げます。

<別添>

1. 新型コロナウイルス感染症における経口抗ウイルス薬（ラゲブリオ®カプセル）の薬価収載に伴う医療機関及び薬局への配分等について（その3）（周知）
（令和4年9月15日．厚生労働省医薬・生活衛生局総務課事務連絡）
2. ラゲブリオカプセル200mgの使用期限の取扱いについて
（令和4年8月30日．厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課、同新型コロナウイルス感染症対策推進本部事務連絡）

<参考>

MSD 株式会社 ラゲブリオ製品ページより

<https://www.msconnect.jp/products/lagevrio/>

- ・ラゲブリオ®カプセル 200mg の一般流通開始のご案内 (2022/9/9)
- ・ラゲブリオ®カプセル 200mg の医療保険に関する情報 (2022/9/9)
- ・ラゲブリオ®カプセル 200mg の電子添文情報 (2022/9/9)

※最新の情報は上記ページにてご確認ください。

<別添1>

事 務 連 絡

令和4年9月15日

公益社団法人日本薬剤師会 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局総務課

新型コロナウイルス感染症における経口抗ウイルス薬（ラゲブリオ®カプセル）の
薬価収載に伴う医療機関及び薬局への配分等について（その3）（周知）

標記について、別添のとおり各都道府県、保健所設置市及び特別区衛生主管部（局）
宛て事務連絡を送付しましたので、その内容について御了知の上、貴会傘下関係者
に周知いただきますようお願いいたします。

事務連絡
令和4年9月15日

各〔都道府県〕
〔保健所設置市〕衛生主管部（局） 御中
〔特別区〕

厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部
医薬・生活衛生局総務課
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

新型コロナウイルス感染症における経口抗ウイルス薬（ラゲブリオ®カプセル）の
薬価収載に伴う医療機関及び薬局への配分等について（その3）（周知）

平素より、新型コロナウイルス感染症対応に格段の御高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

新型コロナウイルス感染症の患者を対象とした経口抗ウイルス薬「モルヌピラビル」（販売名：ラゲブリオ®カプセル200mg。以下「本剤」という。）について、本剤の薬価収載に伴い、「新型コロナウイルス感染症における経口抗ウイルス薬（ラゲブリオ®カプセル）の薬価収載に伴う医療機関及び薬局への配分等について（その2）（周知）」（令和4年9月8日付け事務連絡）において、9月16日から製造販売業者（MSD株式会社をいう。）による本剤の一般流通が開始される旨をお知らせしたところです。

9月16日以降における、国が購入した本剤（以下「国購入品」という。）及び薬価収載品としての本剤（以下「一般流通品」という。）の取扱い等について、下記のとおりとしましたので、御了知いただくとともに、管内医療機関及び薬局への周知方よろしく申し上げます。

記

- 1 9月16日以降の院内又は薬局内在庫として保有する国購入品の取り扱いについて
- 9月16日以降、院内又は薬局内在庫として保有する国購入品については、引き続き、「新型コロナウイルス感染症における経口抗ウイルス薬（ラゲブリオ®カプセル）の医療機関及び薬局への配分について」（令和3年12月24日（令和4年8月15日最終改正）付け厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部・医薬・生活衛生局総務課事務連絡。以下「旧事務連絡」という。）別紙1の2の取扱いに基づき、必要な患者に投与を行うことが可能です。その他の取扱いについては、旧事務連絡の記載にかかわらず、以下のとおり取り扱っていただくようお願いします。

（1）国からの無償譲渡に当たっての手続き及び留意点（旧事務連絡別紙1の4関係）

- ・国購入品は、新型インフルエンザ等対策特別措置法（平成24年法律第31号）第64条の規定に基づき、投与対象者へ使用される時点で、医療機関又は薬局に無償譲渡することとし、その手続きに関しては、ラゲブリオ登録センターへの配分依頼・使用実績登録をもって、同手続きに代えていたところ。9月16日以降は、ラゲブリオ登録センターを通じた国購入品の配分依頼が行われなくなることに伴い、使用実績登録も不要となるが、同手続きについては適切に行われたものとみなすこととする。
- ・投与した国購入品の薬剤費については、国から無償譲渡がなされるものであり、いかなる場合であっても、患者に自己負担を求めることや、保険者へ診療報酬請求することはできないこと。また、国購入品と一般流通品については、製造ロット番号及びGS-1コードにより管理されているので、請求誤りなどないようご留意いただきたいこと。

（2）使用期限（旧事務連絡別紙1の5関係）

- ・本剤の使用期限は、外箱及びボトルラベルの印字に関わらず、令和4年8月30日付け事務連絡「ラゲブリオカプセル200mgの使用期限の取扱いについて」のとおりであり、同事務連絡に基づき、適切な使用をお願いすること。

（3）チェックリストの取扱い（旧事務連絡別紙1の6【2】関係）

- ・医療機関が院外処方を行う際、国購入品を薬局内在庫として保有する薬局が、当該国購入品を投与する場合は、処方した医療機関に対して、旧事務連絡に基づく「適格性情報や同意書取得等についてのチェックリスト」の提出を求める必要はないこと。

（4）投与実績の報告（旧事務連絡別紙1の6【1】及び【2】関係）

- ・9月15日15時をもって、「ラゲブリオ登録センター」を通じた国購入品の配分は終了となることから、9月16日以降に国購入品を使用した際に、同センターに対する使用実績報告は不要であること（9月16日から9月22日までの間は、9

- 月 15 日までに使用した国購入品の投与実績についての入力が可能であること)。
- ・他方、国購入品については引き続き使用実績や在庫数等を国が把握する必要があるため、製造販売業者から国購入品を在庫として保有する医療機関及び薬局に対して、メールにて定期的に調査を行うこととしており、当該医療機関及び薬局におかれては、対応をお願いすること。

初回の調査は 9 月末を予定しており、製造販売業者からの調査メールを確実に受信できるようにするため、医療機関・薬局のメールアドレスに変更があれば、速やかにラゲブリオ登録センター上で変更手続きを行っていただきたいこと。

- (5) 従前、各都道府県にとりまとめをお願いしていた「在庫配置医療機関リスト」、「ラゲブリオ対応薬局リスト」及び「コードを持たない医療施設のリスト」については、9 月 12 日(月)を持って新規受付を終了したこと。

また、製造販売業者から各都道府県に週 3 回(月・水・金)メールで共有を行っていた「登録済み医療機関リスト」及び「在庫発注を行ったラゲブリオ対応薬局リスト」については、9 月 16 日(金)をもって配信を終了すること。

- (6) 薬局間譲渡等(旧事務連絡別紙 1 の 7 関係)

- ・国購入品の薬局間譲渡に関しては、患者に投与するまでは所有権が国に帰属しており、国がその所在を確認できる必要があることから、引き続き行わないこと。

なお、薬局が閉局または医療機関が閉院になって国購入品の在庫を手放さなければならない場合は、従前通り製造販売業者及び厚労省にご相談いただきたいこと。

2 一般流通品の取扱について

一般流通品の取扱については、通常の医薬品と同様、投与時点での最新の添付文書、ガイドライン等を参照し、適切な使用をお願いするほか、以下のとおり取り扱っていただくようお願いします。

- ・日本感染症学会の「COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第 14.1 報」(2022 年 9 月 7 日)において、「原則として、PCR、抗原検査などにより COVID-19 の確定診断がついていない患者は薬物治療の適応とはならない」とされており、引き続き、投与に当たって留意いただきたいこと。
- ・薬局から投与する場合であっても、処方した医療機関に対して、旧事務連絡に基づく「適格性情報や同意書取得等についてのチェックリスト」の提出を求める必要はないこと。
- ・一般流通品の薬局間譲渡に関しては、他の医薬品と同様に考えていただいて差し支えないこと。
- ・高齢者施設においては、一般流通開始後は、通常の医薬品と同様、医療機関の往診等により対応いただくか、卸売販売業者を通じて購入していただき対応いただくこ

とも可能であること（卸売販売業者からの購入は、通常の医薬品と同様、介護老人福祉施設、介護老人保健施設、介護医療院、介護療養型医療施設で可能）。介護老人保健施設等については、「新型コロナウイルス感染症における経口抗ウイルス薬（ラゲブリオ®カプセル）の薬価収載に伴う介護老人保健施設等での活用等について」（令和4年9月14日付け厚生労働省老健局老人保健課事務連絡）を参考いただきたいこと。

- ・一般流通品を入院において処方する場合には、自己負担分については感染症法に基づき公費負担となること。

また、自宅・宿泊療養中の患者に対して、外来において本剤を処方する場合、自己負担分については新型コロナウイルス感染症緊急包括支援交付金による新型コロナウイルス感染症対策事業の補助対象とすることが可能であること。

- ・薬局から患者宅等に一般流通品を配送する場合の配送料等については、「薬局における自宅療養等の患者に対する薬剤交付支援事業」（令和4年2月24日薬生発0224第2号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知の別紙）の補助対象となること。

3 国購入品・一般流通品共通の同意書の取扱いについて

国購入品・一般流通品のいずれについても、添付文書に「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。」とありますので、引き続き、同意書の取得を行ってください。

SARS-CoV-2 検査が陽性であったが、結果説明及び治療方針説明をオンライン・電話診療等で実施している等、同意書の取得が困難な場合には、病状説明を実施した医師が患者から口頭にて同意を取得した上で、その日付とともに診療録に明記してください。

その場合、同意書の原本（患者が署名したもの。電子署名も含む。）は後日、必ず患者から医療機関に郵送、FAX、もしくは電子媒体等で送付させるようにしてください。また、送付された同意書は処方した医療機関において保管してください。

また、医療逼迫状況下で医療機関がひとりでも多くの患者を診療するため同意文書取得が困難であると判断する場合は、口頭にて同意を受けることにより、文書による同意取得は省略しても差し支えありません。この場合も、口頭で同意を得た日付を診療録に明記することが必要であり、郵送等により事後的に文書による同意を得ることに努めるようお願いいたします。

なお、文書又は口頭のいずれの方法で同意を得る場合でも、同意取得に当たっては、製造販売業者が準備する同意説明文書に沿って説明してください。

事 務 連 絡
令 和 4 年 8 月 30 日

各

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 衛生主管部（局）御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課
厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部

ラゲブリオカプセル 200mg の使用期限の取扱いについて

平素より、厚生労働行政に御協力を賜り、厚く御礼申し上げます。

ラゲブリオカプセル 200mg（成分名：モルヌピラビル）の有効期間が 24 か月から 30 か月に延長されたこと等を踏まえ、下記のとおり御連絡いたします。

各都道府県等におかれましては、医療機関及び薬局に対し、本事務連絡に基づいて本剤の使用期限を取り扱っていただくよう周知をお願いいたします。

なお、下記の取扱いについては、添付文書上の保存方法を遵守した製剤に適用されるものであり、本取扱いを踏まえつつ、保存方法についても適切にお取り計らいいただくようお願いいたします。

記

1 ラゲブリオカプセル 200mg の使用期限について

(1) 使用期限の変更について

ラゲブリオカプセル 200mg については、追加で得られた安定性データを踏まえて、令和 4 年（2022 年）8 月 30 日に、室温での有効期間を 24 か月から 30 か月に延長する届出がなされ、この有効期間は現在流通している製剤にも適用可能と判断いたしました。

他方、有効期間が 24 か月であるという前提で使用期限が外箱及びボトルラベルに印字されている製剤も、現在流通し、使用されているところです。

新型コロナウイルス感染症治療薬は、貴重な薬剤であり、これを無駄にせず有効に活用する観点から、このような製剤については、有効期間が 30 か月である製剤として取り扱って差しつかえないこととしました。

(2) 見分け方及び取扱いについて

使用期限が令和 6 年（2024 年）1 月 31 日まで又はそれ以前となっている

製剤については、有効期間が 24 か月であるという前提で外箱及びボトルラベルに印字されているものですので、変更後の使用期限は別添に記載のとおり、印字されている使用期限より 6 か月長いものとして取り扱うようお願いいたします。

2 使用期限の短い製剤の優先使用について

新型コロナウイルス感染症治療薬は、貴重な薬剤であり、これを無駄にせず有効に活用する観点から、使用期限の短い製剤から使用していただくよう改めてお願いいたします。

以上

ラゲブリオカプセル 200mg の使用期限について

ラゲブリオカプセル 200mg については、令和 4 年（2022 年）8 月 30 日に、室温での有効期間を 24 か月から 30 か月に延長する届出がなされました。

他方、使用期限が令和 6 年（2024 年）1 月 31 日まで又はそれ以前となっている製剤は、有効期間が 24 か月という前提で使用期限が外箱及びボトルラベルに印字されています。

これらの製剤については、貴重な薬剤を無駄にせず、有効に活用する観点から、添付文書上の保存方法を遵守した製剤については、下記の「使用して差しつかえない期限」まで使用することが可能です。

（令和 4 年 8 月 30 日時点）

ロット No	印字されている使用期限 （有効期間 24 か月のもの）	使用して差しつかえない期限 （有効期間 6 か月延長後）
U032863	2023/1	2023/7
U034109	2023/1	2023/7
U034110	2023/1	2023/7
U034231	2023/1	2023/7
U035936	2023/1	2023/7
U037254	2023/1	2023/7
W000716	2023/1	2023/7
W001258	2023/1	2023/7
W001864	2023/1	2023/7
W001865	2023/1	2023/7
W001866	2023/1	2023/7
W001867	2023/1	2023/7
W001868	2023/1	2023/7
W001871	2023/2	2023/8
W001873	2023/2	2023/8
W003584	2023/2	2023/8
W004434	2023/2	2023/8
W004791	2023/2	2023/8
W004792	2023/2	2023/8
W005504	2023/2	2023/8
W005514	2023/2	2023/8
W006008	2023/2	2023/8
W006781	2023/2	2023/8
W007116	2023/7	2024/1

W007589	2023/8	2024/2
W007874	2023/8	2024/2
W011644	2023/11	2024/5
W011680	2023/12	2024/6
W012661	2024/1	2024/7
W013296	2024/1	2024/7
WB00001	2023/8	2024/2
WB00002	2023/8	2024/2
WB00003	2023/8	2024/2
WB00004	2023/8	2024/2
WB00005	2023/8	2024/2
WB00006	2023/8	2024/2
WB00007	2023/8	2024/2
WB00008	2023/8	2024/2
WB00009	2023/9	2024/3
WB00010	2023/9	2024/3
WB00011	2023/9	2024/3
WB00012	2023/11	2024/5
WB00013	2023/11	2024/5
WB00014	2023/11	2024/5
WB00015	2023/11	2024/5
WB00016	2023/12	2024/6
WB00017	2023/12	2024/6
WB00018	2024/1	2024/7
WB00019	2024/1	2024/7
WB00020	2024/1	2024/7
WB00021	2024/1	2024/7

薬価基準収載に伴う 一般流通開始のご案内



謹啓

時下、ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、抗ウイルス剤「ラゲブリオ®カプセル 200mg」（一般名：モルヌピラビル）の薬価基準収載に伴い、2022年9月16日より一般流通を開始させていただき運びとなりましたので、謹んでご案内申し上げます。

ラゲブリオ®カプセル 200mgは、国内初の「SARS-CoV-2 による感染症」を効能又は効果とする経口抗ウイルス剤であり、2021年12月に特例承認されました。

この度、本剤の供給の見通しが立ったことから、薬価基準収載の申請を行い、2022年8月18日に薬価基準収載に至りました。本剤は、特例承認のCOVID-19治療薬であるため、本剤の処方の際には、電子添文の「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」の記載に従い、引き続き、担当医師からの説明と患者さん又は代諾者からの同意書の取得が必要となります。

なお、本剤の有効期間を従来の24箇月から30箇月に延長いたしましたことも併せてご案内申し上げます。

弊社では、COVID-19 治療に対し、先生方をはじめ患者さんのお役に立てるよう、これからも一層の貢献をしてみたいと考えております。

今後とも、弊社へのご指導、ご鞭撻のほど、よろしくお願い申し上げます。

謹白

令和4年9月吉日

MSD株式会社／杏林製薬株式会社

国購入品



薬価基準収載品（一般流通品）



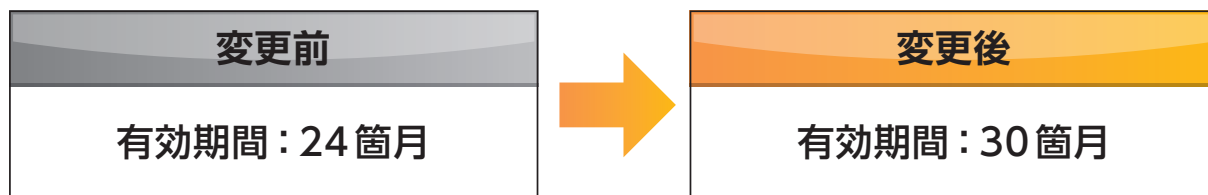
※外箱、ボトルに黒いラインが入りました。

一般流通開始予定日：2022年9月16日

販売名	ラゲブリオ®カプセル200mg
包装	瓶 40カプセル
薬価基準収載医薬品コード	6250051M1028
薬価	2,357.80
HOT(13桁)番号	1878547010201
レセプト電算処理システム用コード	628785401
GS1コード(調剤包装単位)	(01)04987185502214
GS1コード(販売包装単位)	(01)14987185810743

有効期間の延長

有効期間を従来の24箇月から30箇月に延長いたしました。



製造販売元【文献請求先及び問い合わせ先】
MSD株式会社
〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア
<http://www.msdd.co.jp/>
【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）



プロモーション提携
杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

ラゲブリオ®カプセル 医療保険に関する情報

	国購入品	薬価基準収載品(一般流通品)
販売名	ラゲブリオ®カプセル200mg	
一般名	モルヌピラビル	
含量(1カプセル中)	モルヌピラビルとして200mg	
承認番号	30300AMX00467000	
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	
薬効分類	625：抗ウイルス剤	
承認日	2021年12月24日	
発売日	2021年12月24日	
薬価基準収載日	—	2022年8月18日
規格単位・薬価	—	200mg 1カプセル：2,357.80
包装	瓶 40カプセル	
厚生労働省告示番号	—	厚生労働省告示第250号
薬価基準収載医薬品コード (厚労省コード)	—	6250051M1028
個別医薬品コード (YJコード・販売名コード)	62500B6M1020	6250051M1028
レセプト電算処理システム用コード (レセプトコード) ^{注1}	—	628785401
統一商品コード	185810760	185810746
標準医薬品マスター基準番号 (HOT番号) ^{注2}	1878547010101	1878547010201
販売包装単位コード (GS1コード) ^{注3}	(01)14987185810767	(01)14987185810743
調剤包装単位コード (GS1コード) ^{注3}	(01)04987185502207	(01)04987185502214

注1：電子レセプトで保険請求を行う際に使用されているコードです。

注2：主に電子カルテで使用されているコードです。

注3：取り違え事故の防止や、トレーサビリティ確保の観点から、医薬品にバーコードを表示するために標準化されたコードです。

販売包装単位：医療機関等に販売される最小の包装単位で、「10錠PTPシート×10入りの個装箱」や「10アンプル入りの個装箱」などです。

ラゲブリオ®カプセルでは「40カプセル入りの瓶」になります。

調剤包装単位：医薬品を包装する最小の包装単位で、「PTPシート」や「アンプル」などです。

ラゲブリオ®カプセルでは「カプセル」になります。



製造販売元【文献請求先及び問い合わせ先】

MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12 北の丸スクエア

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

【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）



プロモーション提携

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

貯法：室温保存
**有効期間：30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と踏まえ、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。

* 11.1 重大な副作用

アナフィラキシー (頻度不明)

* 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、紅斑
* 過敏症			血管性浮腫

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)

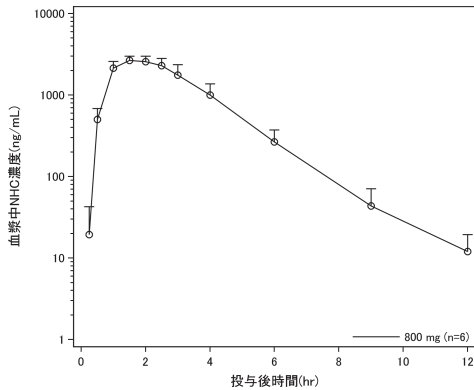


表1 健康成人にモルヌピラビル800mgを単回経口投与した際のNHCの血漿中薬物動態パラメータ

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1)}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2)}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	除外基準
<p>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）。</p> <p>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。</p> <p>3. 以下の定義における、軽症患者又は中等症患者。</p> <p>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。</p> <p>【軽症】 ①及び②を満たす</p> <p>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、SpO₂が93%超^{c)}</p> <p>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</p> <p>【中等症】 ①～③をすべて満たす</p> <p>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</p> <p>②次のうち、いずれかが認められる ・ SpO₂が93%超^{c)} ・ SpO₂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</p> <p>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</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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/m²以上） ・ 重篤な心疾患（心不全、冠動脈疾患又は心筋症） ・ 糖尿病 	<p>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事が予想される。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

- 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（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の従来株（USA-WA1/2020株）、並びに変異株であるalpha株（B.1.1.7系統）、beta株（B.1.351系統）、gamma株（P.1系統）及びdelta株（B.1.617.2系統）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。また、NHCはSARS-CoV-2の従来株（USA-WA1/2020株）並びに変異株であるomicron株（B.1.1.529系統）のBA.1系統及びBA.1.1系統に対して同程度の抗ウイルス作用を示し、EC₅₀の平均値はそれぞれ0.87、1.09及び2.61 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）

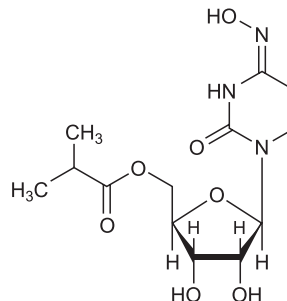
化学名：{(2R,3S,4R,5R)-3,4-Dihydroxy-5-[[4Z)-4-(hydroxyimino)-2-oxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl]oxolan-2-yl]methyl 2-methylpropanoate

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

26.2 プロモーション提携

杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地