

モルヌピラビルの提供体制に係る説明会

令和4年1月12日(水)

# モルヌピラビルについて

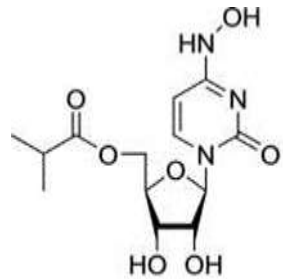
新潟大学医歯学総合病院 感染管理部  
茂呂 寛



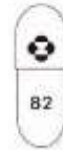
# モルヌピラビルとは

レムデシビル、ファビピラビルと同じ

**核酸アナログ製剤**

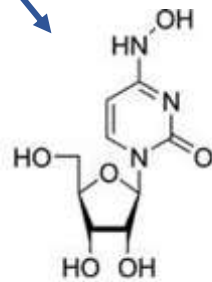


Molnupiravir  
モルヌピラビル



加水分解

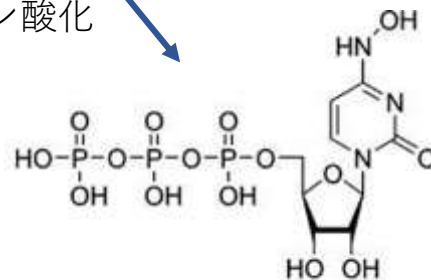
リボヌクレオシド



NHC  
(N-ヒドロキシシチジン)

細胞内でリン酸化

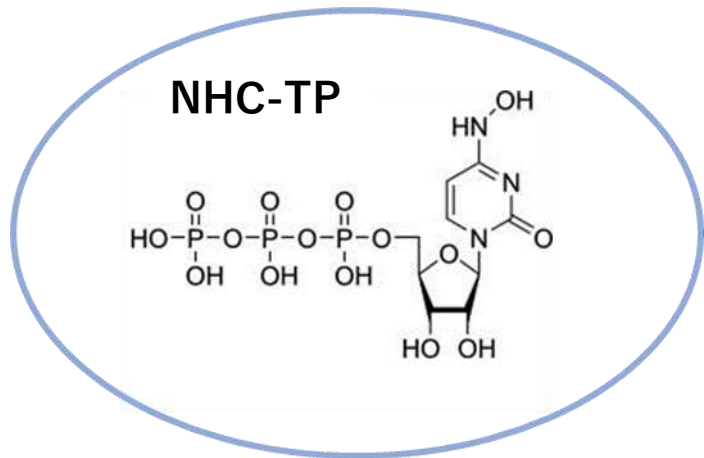
リボヌクレオチド



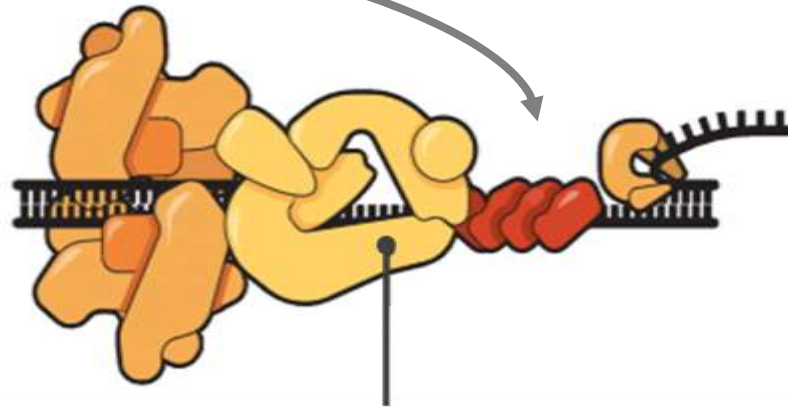
NHC-TP  
(N-ヒドロキシシチジン三リン酸化体)

モルヌピラビルは、服用後に生体内で二段階の変化を経て抗ウイルス活性を発揮する

# 作用機序



RNA依存性RNAポリメラーゼの  
競合的な代替基質



RdRp  
(RNA依存性RNAポリメラーゼ)

NHC-TPが新生RNA鎖に取り込まれることにより、  
ウイルスRNAのエラーが増加する



**ウイルスの増殖阻害**

# 治療成績 ①

## 第3相試験（MOVE-OUT試験）の対象と方法

多施設共同・プラセボ対照・ランダム化二重盲検試験

- 軽症から中等症で、  
重症化リスクを少なくとも1つ有する、  
ワクチン未接種の成人を対象

※ 20か国、107施設（国内3施設を含む）  
オミクロン株は含まれていない

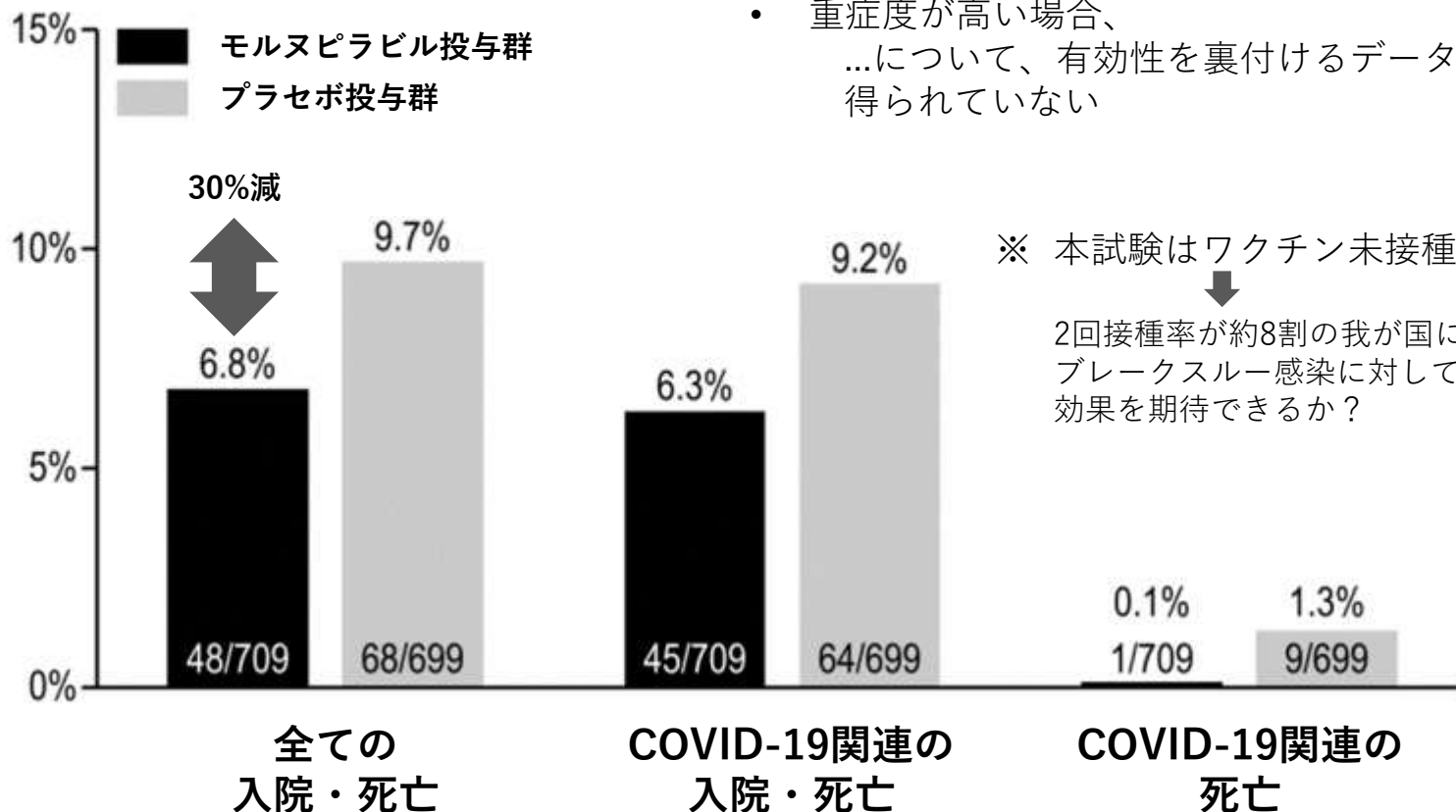
- 1433名が参加し、  
モルヌピラビル投与群 716名と  
プラセボ群 717名に無作為割り付け
- 主要評価項目の入院（≡重症化）と  
死亡について二群間で比較した

# 治療成績 ②

## 第3相試験（MOVE-OUT試験）の結果

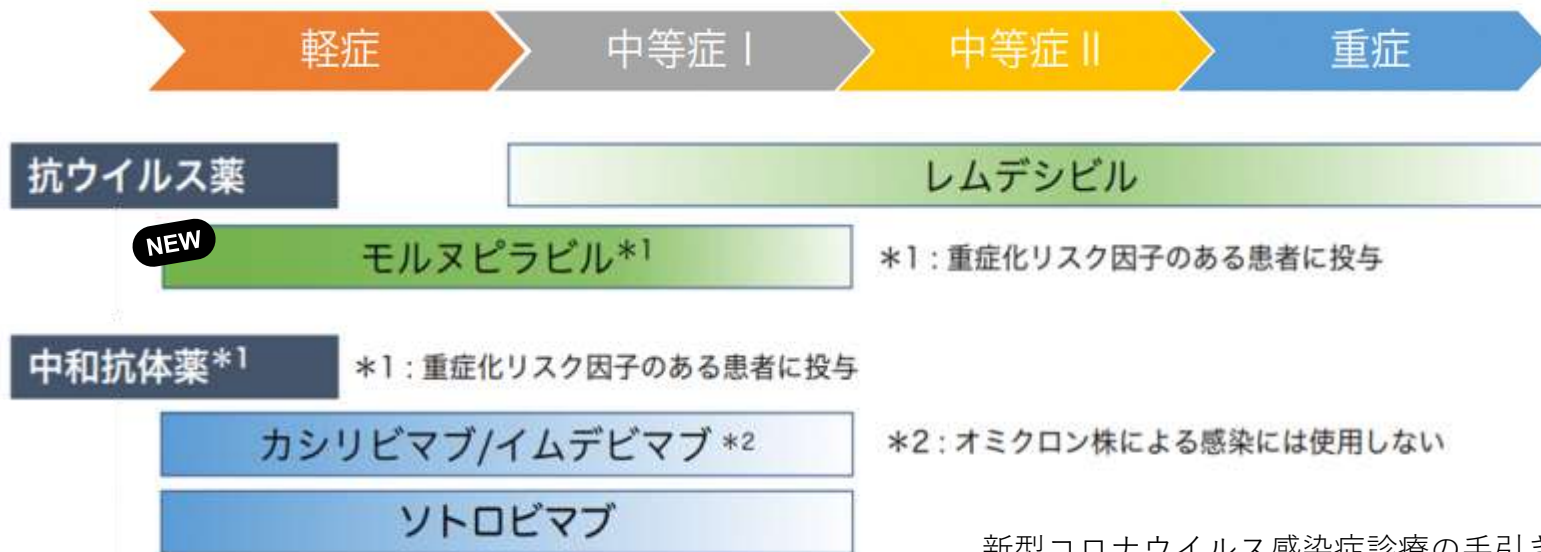
「入院・死亡の相対的リスクが30%減少した」

- 症状発現から6日目以降に投与の場合、
- 重症度が高い場合、  
...について、有効性を裏付けるデータは得られていない



# 国内指針における位置づけ

## 重症度別マネジメント



新型コロナウイルス感染症診療の手引き 第6.1版 p.35

※ 軽症~中等症Ⅰ相当で、かつ重症化リスク因子を有する患者に対し、中和抗体薬に加え、モルヌピラビルが新たな選択肢となった。

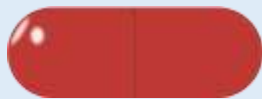
直接的な抗ウイルス効果を期待できる唯一の内服薬

↓  
自宅療養、宿泊療養で使用可能。

↙  
重症化の抑制効果

→ 個々の症例の予後改善  
医療システムへの負荷軽減

# 投与の実際



販売名 ラゲブリオカプセル 200mg  
LAGEVRIO Capsules

## 用法・用量

服用回数 1日2回 (8カプセル、1600mg/日)

一回量 4カプセル  
(800mg/回)

服用期間 5日間  
(40カプセル)

※ 総投与にかかるコストは  
700ドル程度 (約8万円)  
との報道あり

1



2



3



4



5



# 薬物動態

T <sub>max</sub>	1.5 hr
T <sub>1/2</sub>	3.3 hr
C <sub>max</sub>	2970 ng/mL

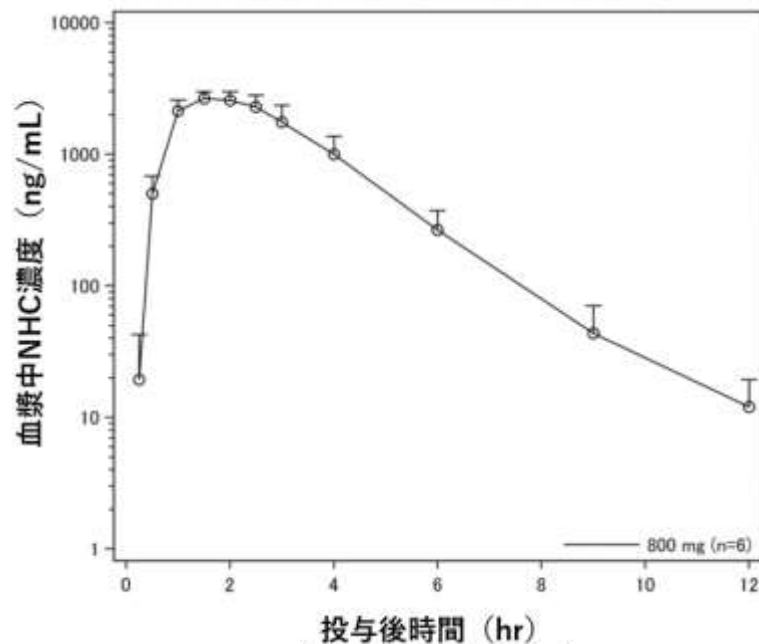


図 NHCの血漿中濃度推移

健康成人にモルヌピラビル800gを単回経口投与

- 食事の影響は受けない
- 併用禁忌薬は特になし
- 高齢者での用量調節は不要\*
- 腎機能障害による用量調節は不要\*
- 肝機能障害による用量調節は不要\*

\* 米国FDAのFACT SHEETより引用。  
国内向け添付文書には明記されていない点に注意



# 安全性 ①

- 第3相試験における有害事象の発生率は、  
モルヌピラビル治療群とプラセボ群で同等であった。

	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

添付文書より抜粋

市販直後調査

2021年12月～2022年6月

特例承認医薬品

様式1

**ラゲプリオ® カプセル 200mg の「市販直後調査」ご協力をお願い**

(調査期間：2021年12月～2022年6月)

ラゲプリオ®カプセル 200mg (以下、本剤) は、特例承認で承認された新医薬品で市販直後調査対象製品です。

本剤をご使用いただく場合には、慎重にご使用いただくとともに、本剤と関連が疑われる重篤な副作用等が発現した場合には、速やかに弊社までご連絡いただきますようお願いいたします。

この先、調査期間終了までの間、繰り返し本調査へのご協力依頼のお知らせをさせていただきます。本調査へのご協力をお願いいたします。

市販直後調査依頼文書

# 安全性 ②

## 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]

添付文書より抜粋

### <女性への投与について>

- 動物実験で胎児の体重減少、流産、奇形などの影響が報告されており、妊婦または妊娠している可能性のある女性は禁忌となっている。
- 授乳婦では、治療の有益性と母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討する。
- 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。

※ 同意説明文書では、服用中および服用後4日間の避妊と授乳を避けることが指示されている。

# 安全性 ③

## <小児への投与について>

- 小児における有効性と安全性は確立されていない。
- ラットの試験で、骨・軟骨毒性の可能性が示唆されている。

### 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。

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。

# 投与の対象

処方箋交付年月日	年 月 日	← 発症日から5日以内
年齢	歳	← 18歳以上の成人
①SARS-CoV-2 による感染症	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	
②禁忌事項	<input type="checkbox"/> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者ではない <input type="checkbox"/> 妊婦又は妊娠している可能性のある女性ではない	← 女性の場合、妊娠の有無
③SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子	<input type="checkbox"/> 「新型コロナウイルス感染症における経口抗ウイルス薬の医療機関及び薬局への配分について」（令和3年12月24日付け厚生労働省事務連絡）の別紙中、2の①②に記載の重症化リスク因子を1つ以上有する <input type="checkbox"/> 上記に該当しない	← 重症化リスク因子*の有無
④患者又は代諾者からの同意取得	<input type="checkbox"/> あり	← 同意の有無

適格性情報チェックリストより

## \*重症化リスク因子

- ・ 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/m<sup>2</sup> 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

「新型コロナウイルス感染症における経口抗ウイルス薬の医療機関及び薬局への配分について」（令和3年12月24日付け厚生労働省事務連絡）

# 変異株への有効性 ①

## NHCの抗ウイルス作用 (in vitro)

SARS-CoV-2		50%有効濃度 EC <sub>50</sub> 値(μmol/L)
従来株	USA-WA1/2020株	1.41
変異株	B.1.1.7(α株)	1.59
	B.1.351(β株)	1.77
	P.1(γ株)	1.32
	B.1.617.2(δ株)	1.68

- 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）と変異株に対し、同程度の抗ウイルス作用を示した。



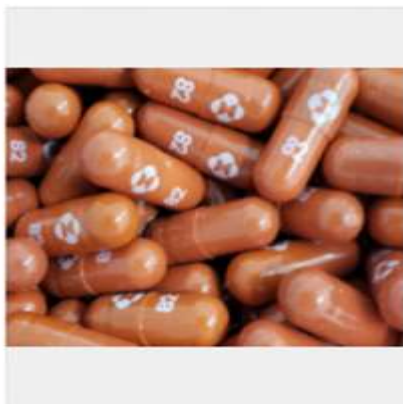
# 変異株への有効性 ②

## 米メルクのコロナ飲み薬、オミクロン株に有効の見込み=幹部

1/11(火) 16:06 配信 12



REUTERS ロイター



米製薬大手メルクの幹部は10日、自社が開発した新型コロナウイルス感染症の飲み薬「モルヌピラビル」について、作用の仕組みを踏まえるとオミクロン株や他の変異株にも効果を示す可能性があるとの見方を示した。提供写真。昨年5月撮影（2022年 ロイター/MERCK & CO INC）

【10日 ロイター】 - 米製薬大手メルクの幹部は10日、自社が開発した新型コロナウイルス感染症の飲み薬「モルヌピラビル」について、作用の仕組みを踏まえるとオミクロン株や他の変異株にも効果を示す可能性があるとの見方を示した。

メルク・リサーチ・ラボラトリーズのプレジデント、デーブ・リ氏はJ Pモルガン主催のイベントで「オミクロン株に効果を示すと強く確信している。分子内のメカニズムはオミクロン株に作用するもので、今後出てくるあらゆる変異株にも有効だと推測する」と述べた。

モルヌピラビルの作用機序はウイルスRNA複製の阻害であり、スパイク蛋白を中心とする変異が生じても、直ちに耐性化には結びつかないか？

# まとめ

- 本剤は核酸アナログであり、ウイルスRNAの複製阻害により抗ウイルス活性を発揮する。
  - 実臨床で有効性が示された初の内服薬であり、自宅療養、宿泊療養での活用が考えられる。
  - 入院、死亡のリスク抑制が示されており、患者の転帰に加え、医療システムへの負担軽減においても有意義な薬剤といえる。
  - 投与対象者は、重症度が軽症～中等症Ⅰで、少なくとも1つの重症度リスクを有する発症5日以内の成人が想定される。
  - 発症5日以内の投与開始を達成するために、迅速な診断確定と治療方針の決定、地域におけるスムーズな処方プロセスが要求される。
- 本剤のご使用にあたっては、最新の電子添文及び安全性情報をご確認の上、適正使用をお願いいたします。
  - 最新の製品電子添文及び安全性情報については、ラゲブリオ®医療関係者様向けウェブサイトMSD Connect (<https://www.msconnect.jp/products/lagevrio/>) に掲載されておりますので、ご確認をお願いいたします。