

## 審議結果報告書

令和 3 年 12 月 24 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ラゲブリオカプセル200mg  
[一 般 名] モルヌピラビル  
[申 請 者 名] MSD株式会社  
[申請年月日] 令和 3 年12月 3 日

### [審 議 結 果]

本品目は、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による感染症が世界的に流行している昨今の状況において、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。）第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認に該当することが見込まれるとして、承認申請があったものである。

本品目については、令和 3 年 12 月 24 日に開催された医薬品第二部会において、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定による特例承認の可否について審議された。その結果、下記の承認条件が付されることを前提として、承認して差し支えないものとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [承 認 条 件]

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。
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。
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。

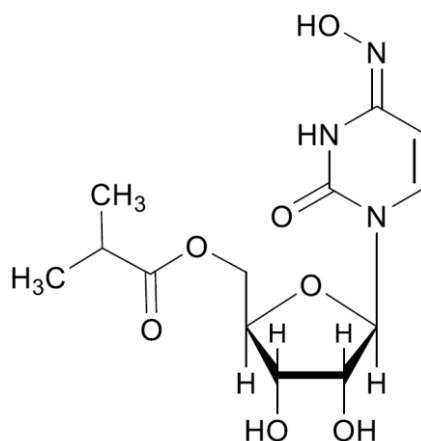
## 特例承認に係る報告書

令和3年12月20日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

### I. 品目

- [販売名] ラゲブリオカプセル 200 mg  
[一般名] モルヌピラビル  
[申請者] MSD 株式会社  
[申請年月日] 令和3年12月3日  
[剤形・含量] 1カプセル中にモルヌピラビル 200 mg を含有するカプセル剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化学構造]



分子式：  $C_{13}H_{19}N_3O_7$

分子量： 329.31

化学名：

(日本名) 2-メチルプロパン酸{(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(4*Z*)-4-(ヒドロキシイミノ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2*H*)-イル]オキソラン-2-イル}メチル

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

[特記事項] 本品目は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項に基づく第14条第1項の承認に該当する品目として取り扱われた [医薬品審査管理課長通知 (令和3年12月2日付け薬生薬審発1202第5号)]。

「新型コロナウイルス感染症に対する医薬品等の承認審査上の取扱いについて (その2)」 (令和3年6月17日付け薬生薬審0617第9号、薬生機審発0617第1号) に基づく優先審査

[審査担当部] 新薬審査第四部

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料 .....	3
3. 提出された資料のまとめ .....	16

[略語等一覧]

別記のとおり。

## II. 提出された資料の概略

### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

新型コロナウイルス感染症は SARS-CoV-2 による感染症であり、主な症状として、発熱、咳、咳以外の急性呼吸器症状及び重篤な肺炎が報告されている<sup>1)</sup>。本邦においては、2020年1月15日に SARS-CoV-2 に感染した1例目の患者が確認され、2020年2月1日、新型コロナウイルス感染症<sup>2)</sup> が感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症法）に基づく指定感染症<sup>3)</sup> 及び検疫法に基づく検疫感染症<sup>4)</sup> に指定された。2021年12月6日現在、本邦における感染者（PCR 陽性）は1,727,942例、入院治療等を要する者は1,137例（うち、重症者は29例）、退院又は療養解除となった者は1,708,711例、死亡は18,364例と報告されている<sup>5)</sup>。

モルヌピラビル(以下、「本薬」)は、米国の非営利団体である Drug Innovation Ventures at Emory University (DRIVE), LLC により創製され、Ridgeback Biotherapeutics LP 及び Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc により開発された。本薬は、生体内で加水分解され *N*-ヒドロキシシチジン (NHC) となり、細胞内でリン酸化され *N*-ヒドロキシシチジン 5'-三リン酸 (NHC-TP) となる。NHC-TP が SARS-CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RdRp) の基質となり、ウイルス複製過程で新たに合成されるウイルスゲノムの変異割合を増加させ、ウイルス複製を阻害する。

今般、申請者は、英国において Conditional Marketing Authorization が得られていること、米国 FDA において Emergency Use Authorization が申請され Advisory Committee において許可勧告されていること及び国際共同第 II/III 相試験 (MK-4482-002 試験) の速報値等に基づき、本品目は医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項に基づく第 14 条第 1 項の承認に該当するとして、特例承認に係る承認申請を行った。本申請に際して、米国 FDA に対する Emergency Use Authorization に係る申請時提出資料、治験薬概要書、海外第 II a 相試験 (MK-4482-006 試験) 成績及び国際共同第 II/III 相試験 (MK-4482-002 試験) 速報値が提出された。なお、本報告書は「特例承認を求める申請が検討されている医薬品の取扱いについて (依頼)」(令和 3 年 12 月 2 日付け薬生薬審発 1202 第 5 号) に基づき審査を行ったものである。

### 2. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料

有効性及び安全性に関する主な資料として、SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした海外第 II a 相試験 (MK-4482-006 試験) 成績及び国際共同第 II/III 相試験 (MK-4482-002 試験) の速報値が提出された。

<sup>1)</sup> 2020年2月1日～8月5日に感染症発生動向調査へ届け出られた29,601例の届出時の症状 [感染症週報 2020年通巻第22巻31・32合併号: <https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/idwr/IDWR2020/idwr2020-31-32.pdf> (最終確認日: 2021年12月6日)]

<sup>2)</sup> 病原体がベータコロナウイルス属のコロナウイルス (令和 2 年 1 月に、中華人民共和国から世界保健機関に対して、人に伝染する能力を有することが新たに報告されたものに限る。) であるものに限る。

<sup>3)</sup> 既に知られている感染性の疾病 (一類感染症、二類感染症、三類感染症及び新型インフルエンザ等感染症を除く。) であって、感染症法上の規定の全部又は一部を準用しなければ、当該疾病のまん延により国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがあるものとして政令で定めるもの (感染症法第 6 条)

<sup>4)</sup> 国内に常在しない感染症のうちその病原体が国内に侵入することを防止するためその病原体の有無に関する検査が必要なものとして政令で定めるもの (検疫法第 2 条第 3 号)

<sup>5)</sup> 厚生労働省: <https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html> (最終確認日: 2021年12月6日)

## 2.1 海外第Ⅱa 相試験 (MK-4482-006 試験<2020年6月~2021年2月>)

18歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者 (目標例数 172 例<sup>6)</sup>) を対象に、本薬の抗ウイルス活性及び安全性を検討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<sup>7)</sup> が、米国の 11 施設で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 1 のとおりであった。

表 1 主な選択・除外基準

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. SARS-CoV-2 陽性 (無作為化前 96 時間以内に採取された検体を用いた PCR 検査等により確認)</li> <li>2. 症状発現から治験薬投与開始まで 168 時間以内<sup>a)</sup> と見込まれる</li> <li>3. 無作為化時点において SARS-CoV-2 による感染症の症状 (発熱又は呼吸器症状)<sup>b)</sup> が認められる</li> <li>4. 治験薬投与開始から治験薬投与終了後 100 日間の避妊が可能な男性又は妊娠しておらず治験薬投与開始から治験薬投与終了後 50 日間の避妊が可能な女性</li> </ol>
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 入院や早急な治療を要する</li> <li>2. ヘモグロビン値が男性の場合 10 g/dL 未満、女性の場合 9 g/dL 未満</li> <li>3. 血小板数 100,000/<math>\mu</math>L 未満<sup>c)</sup> 又は無作為化前 5 日以内に血小板輸血を受けた患者</li> <li>4. 透析中又は eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満<sup>d)</sup></li> <li>5. AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超</li> <li>6. SARS-CoV-2 による感染症のために入院中又は入院歴を有する</li> <li>7. 腎疾患の既往歴 (クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満<sup>e)</sup>) を有する</li> <li>8. 肝疾患の既往歴又は活動性の HBV 又は HCV の現病を有する</li> <li>9. CD4 が 200/mm<sup>3</sup> 未満又はヌクレオシドアナログで治療中の HIV 患者</li> <li>10. SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチンの接種歴を有する</li> </ol>

a) プロトコル第 2 版 (2020 年 7 月 22 日) で 120 時間以内から 168 時間以内に変更された。

b) 発熱: 熱っぽさ又は悪寒の訴えを含む。呼吸器症状: 嗅覚消失、味覚消失、喉の痛み、咳又は息切れ等が含まれる。

c) プロトコル第 5 版 (2020 年 11 月 15 日) で 125,000/ $\mu$ L 未満から 100,000/ $\mu$ L 未満に変更された。

d) プロトコル第 5 版 (2020 年 11 月 15 日) で eGFR が 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満から 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満に変更された。

e) プロトコル第 5 版 (2020 年 11 月 15 日) でクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満から 30 mL/min 未満に変更された。

用法・用量は、本薬 200 mg、400 mg、800 mg 又はプラセボを 1 日 2 回、5 日間経口投与することとされた。

無作為化された 204 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 202 例 (本薬 200 mg 群 23 例、本薬 400 mg 群 62 例、本薬 800 mg 群 55 例、プラセボ群 62 例) が安全性解析対象集団であった。無作為化された 204 例のうち、治験薬が 1 回以上投与され、かつ、治験薬投与開始後の RT-PCR 検査結果 (鼻咽頭ぬぐい検体) が少なくとも 1 時点で得られた 198 例 (本薬 200 mg 群 23 例、本薬 400 mg 群 61 例、本薬 800 mg 群 53 例、プラセボ群 61 例) が MITT 集団とされ、抗ウイルス活性の解析対象集団であった。

試験中止例は 7 例 (本薬 400 mg 群 3 例、本薬 800 mg 群 3 例、プラセボ群 1 例) であり、中止理由の内訳は、有害事象 3 例 (本薬 400 mg 群 1 例、本薬 800 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例)、追跡不能 1 例 (本薬 400 mg 群)、治験責任医師等の判断<sup>8)</sup> 1 例 (本薬 800 mg 群)、被験者の申し出 2 例 (本薬 400 mg 群 1 例、本薬 800 mg 群 1 例) であった。

抗ウイルス活性について、主要評価項目である治験薬投与開始時点から RT-PCR 検査結果が陰性となった検体採取日までの時間<sup>9)</sup> は表 2 及び図 1 のとおりであった。

<sup>6)</sup> プロトコル第 1 版 (2020 年 5 月 29 日) において、本薬 200 mg 又はプラセボを投与する計画 [目標例数 44 例 (各群 22 例)] として試験が開始された。その後、プロトコル第 3 版 (2020 年 8 月 27 日) において、本薬 800 mg を超えない範囲で本薬の高用量又はプラセボを投与する 4 パート (パート 2~5) が追加され、目標例数が 108 例 [うち、パート 2~5: 各 16 例 (本薬群 12 例、プラセボ群 4 例)] に変更された。さらに、プロトコル第 5 版 (2020 年 11 月 15 日) において、4 パート (パート 6~9) が追加され、目標例数が 172 例 [うち、パート 6~9: 各 16 例 (本薬群 12 例、プラセボ群 4 例)] に変更され、被験者が治験を中止したことにより抗ウイルス活性のデータが得られない場合等は新たな被験者が組み入れられるが全体の被験者数が 204 例を超えないこととされた。

<sup>7)</sup> 本試験に直接的に関与していないスポンサー内のメンバーは、用量追加等の判断を目的として非盲検下において抗ウイルス活性に関する情報を評価可能であった。

<sup>8)</sup> 服薬コンプライアンスに関する懸念が理由とされた。

<sup>9)</sup> 鼻咽頭ぬぐい検体を用いた RT-PCR 検査において、SARS-CoV-2 の RNA 量が定量下限 (1,018 copies/mL) 未満の場合に陰性とされた。また、RT-PCR 検査に用いる鼻咽頭ぬぐい検体は、治験薬投与開始前、無作為化 2、3、4、5、7、10、14、28 日目及び治験中止時に採取することとされた。なお、プロトコル第 4 版 (2020 年 9 月 10 日) において、無作為化 2、4 及び 10 日目の検体採取が削除された。

表2 治験薬投与開始時点から RT-PCR 結果が陰性となった検体採取日までの時間（鼻咽頭ぬぐい検体）（MITT 集団）

	本薬 200 mg 群 (23 例)	本薬 400 mg 群 (61 例)	本薬 800 mg 群 (53 例)	プラセボ群 (61 例)
イベント数 <sup>a)</sup>	21	48	49	49
中央値 [95%信頼区間] (日)	22.0 [15.0, 28.0]	27.0 [15.0, 28.0]	14.0 [13.0, 14.0]	15.0 [15.0, 27.0]

a) 2 回連続で RT-PCR 検査結果が陰性の場合にイベント発現とされ、イベント発現日は 1 回目に RT-PCR 検査結果が陰性となった検体の採取日とされた。なお、最後に採取された検体においてのみ RT-PCR 検査結果が陰性であった場合には、最後の採取時点がイベント発現日とされた。

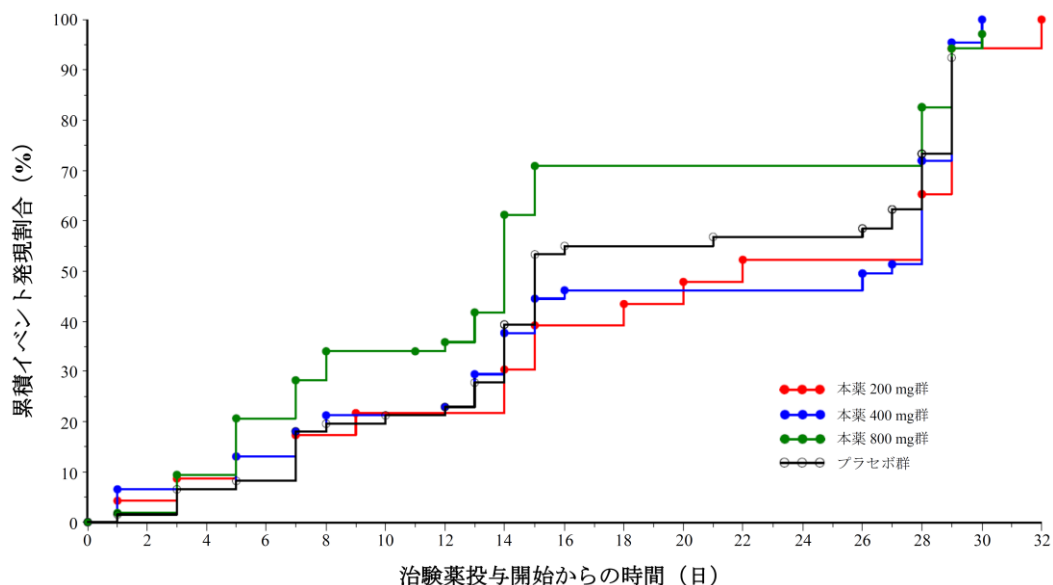


図1 RT-PCR 検査結果が陰性となった検体採取日までの時間の Kaplan-Meier 曲線（鼻咽頭ぬぐい検体）（MITT 集団）

安全性<sup>10)</sup> について、有害事象及び副作用<sup>11)</sup> は、本薬 200 mg 群で 47.8% (11/23 例) 及び 17.4% (4/23 例)、本薬 400 mg 群で 32.3% (20/62 例) 及び 21.0% (13/62 例)、本薬 800 mg 群で 20.0% (11/55 例) 及び 1.8% (1/55 例)、プラセボ群で 29.0% (18/62 例) 及び 12.9% (8/62 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況は表 3 のとおりであった。

表3 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象				副作用			
	本薬 200 mg 群 (23 例)	本薬 400 mg 群 (62 例)	本薬 800 mg 群 (55 例)	プラセボ群 (62 例)	本薬 200 mg 群 (23 例)	本薬 400 mg 群 (62 例)	本薬 800 mg 群 (55 例)	プラセボ群 (62 例)
全体	11 (47.8)	20 (32.3)	11 (20.0)	18 (29.0)	4 (17.4)	13 (21.0)	1 (1.8)	8 (12.9)
頭痛	1 (4.3)	3 (4.8)	2 (3.6)	3 (4.8)	0	2 (3.2)	0	0
浮動性めまい	2 (8.7)	1 (1.6)	0	0	1 (4.3)	0	0	0
錯感覚	0	2 (3.2)	0	0	0	0	0	0
ALT 増加	0	2 (3.2)	2 (3.6)	2 (3.2)	0	2 (3.2)	1 (1.8)	2 (3.2)
AST 増加	0	1 (1.6)	2 (3.6)	1 (1.6)	0	1 (1.6)	1 (1.8)	1 (1.6)
血中クレアチニン増加	0	3 (4.8)	0	0	0	3 (4.8)	0	0
悪心	1 (4.3)	2 (3.2)	0	1 (1.6)	1 (4.3)	2 (3.2)	0	1 (1.6)
腹痛	0	1 (1.6)	0	2 (3.2)	0	0	0	1 (1.6)
咳嗽	0	2 (3.2)	1 (1.8)	0	0	0	0	0
不眠症	2 (8.7)	1 (1.6)	1 (1.8)	4 (6.5)	2 (8.7)	1 (1.6)	0	3 (4.8)

例数 (%)、MedDRA ver.23.0

<sup>10)</sup> 治験薬投与終了 14 日後までに認められた有害事象及び副作用

<sup>11)</sup> 治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと評価された有害事象

死亡に至った有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本薬 400 mg 群 2 例（酸素飽和度低下及び脳血管発作各 1 例）、本薬 800 mg 群 1 例（急性呼吸不全）、プラセボ群 1 例（低酸素症）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本薬 400 mg 群 1 例（酸素飽和度低下）、本薬 800 mg 群 1 例（急性呼吸不全）、プラセボ群 1 例（低酸素症）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

## 2.2 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験<2020 年 10 月～継続中>）

### 2.2.1 第Ⅱ相パート（2021 年 3 月データカットオフ）

18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者 [目標例数 300 例（各群 75 例）<sup>12)</sup>] を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討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が、米国、ロシア、コロンビア等の 12 カ国 82 施設で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 4 のとおりであった。

---

<sup>12)</sup> 各群の被験者数が 60 例のとき、ウイルス量のベースラインからの変化量 ( $\log_{10}$  copies/mL) について、各本薬群とプラセボ群の群間の差を  $-0.75 \sim -1.25$ 、各投与群の標準偏差を  $1.25 \sim 1.75$  と設定した場合、有意水準片側 2.5% の下、検出力は 64%～99% 超となる。

表 4 主な選択・除外基準

<p>選択基準</p>	<p>1. SARS-CoV-2 陽性（無作為化前 7 日以内に採取された検体を用いた PCR 検査等により確認）                  2. SARS-CoV-2 による感染症の症状<sup>a)</sup> 発現が無作為化前 7 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<sup>b)</sup> が 1 つ以上認められる                  3. 以下の定義における、中等症患者又は SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を 1 つ以上有する軽症患者  <u>SARS-CoV-2 による感染症の重症度の判断に用いられた定義は以下のとおり。</u>  <b>【軽症】</b> 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<sub>2</sub> が 93% 超<sup>c)</sup>                      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<sup>d)</sup>、ショック状態<sup>e)</sup>、多臓器機能不全<sup>f)</sup>  <b>【中等症】</b> 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<sub>2</sub> が 93% 超<sup>c)</sup>                          ・ SpO<sub>2</sub> 値に関わらず、SARS-CoV-2 による感染症のために 2 L/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<sup>d)</sup>、ショック状態<sup>e)</sup>、多臓器機能不全<sup>f)</sup>  <u>SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子は以下のとおり。</u>                      ・ 60 歳超                      ・ 活動性のがん [免疫抑制や高い死亡率を伴わないがん（例：基底細胞がん）は除く]                      ・ 慢性腎臓病                      ・ 慢性閉塞性肺疾患                      ・ 固形臓器移植による免疫抑制状態                      ・ 肥満（BMI 30 kg/m<sup>2</sup> 以上）                      ・ 重篤な心疾患（心不全、冠動脈疾患、心筋症等）                      ・ 鎌状赤血球症                      ・ 糖尿病                  4. 治験薬投与終了後少なくとも 90 日間避妊が可能な男性又は妊娠しておらず治験薬投与開始から 28 日間避妊が可能な女性<sup>g)</sup></p>
<p>除外基準</p>	<p>1. 入院中又は無作為化後 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想定される患者                  2. 透析中又は eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満                  3. 直近の HIV RNA 量が 50 copies/mL 超又は CD4 が 200 cell/mm<sup>3</sup> 未満の HIV 感染者                  4. 無作為化前 6 週以内に化学療法が必要であった患者                  5. 好中球数が 500/mm<sup>3</sup> 未満の患者                  6. 自家又は同種造血幹細胞移植を受けた患者                  7. HBV 又は HCV の既往を有し、肝硬変、末期肝疾患、肝細胞がん、又はスクリーニング時の AST 若しくは ALT が基準値上限の 3 倍超の患者                  8. 血小板数が 100,000/μL 未満又は無作為化前 5 日以内に血小板輸血を受けた患者                  9. 慢性膵炎の既往歴を有する又は無作為化前 3 カ月以内に急性膵炎であった                  10. ベースライン時の心拍数 50 回/分未満（安静時）                  11. SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチンの接種歴を有する患者</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) <呼吸不全> 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 20 L/min 超、酸素割合 0.5 以上）、③非侵襲的陽圧換気、④ECMO

e) <ショック状態> 収縮期血圧 90 mmHg 未満、拡張期血圧 60 mmHg 未満又は昇圧剤を要する場合

f) <多臓器不全> 呼吸器、循環器、腎臓、血液、肝臓又は中枢神経系の 1 つ以上に不全又は障害が認められる急性期の患者と治験担当医師が判断した場合

g) プロトコル改訂第 1 版（2020 年 12 月 17 日）で女性の避妊期間が、治験薬投与終了後 7 カ月間から治験薬投与開始から 28 日間に変更された。

用法・用量は、本薬 200 mg、400 mg、800 mg 又はプラセボを 1 日 2 回<sup>13)</sup>、5 日間経口投与することとされた。

<sup>13)</sup> 12 時間（±2 時間）間隔で投与することとされた。



本試験の第Ⅱ相パートでは2回の中間解析が計画され<sup>14)</sup>、1回目は用量の検討等を目的に本試験（第Ⅱ相パート）及び国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-001 試験、第Ⅱ相パート）<sup>15)</sup> 合わせて300例の被験者が治験薬投与を完了した時点、2回目は第Ⅲ相パートの用量の決定等を目的に本試験（第Ⅱ相パート）300例の被験者の無作為化29日目までのフォローアップを完了した時点で実施される計画とされた。本項においては2回目の中間解析の結果（第Ⅱ相パートの最終解析結果）を示す。

無作為化された302例（本薬200mg群75例、本薬400mg群77例、本薬800mg群76例、プラセボ群74例）のうち、治験薬が1回以上投与された299例（本薬200mg群74例、本薬400mg群77例、本薬800mg群74例、プラセボ群74例）が安全性解析対象及びMITT集団とされ、MITT集団が有効性解析対象集団とされた。

試験中止例は16例（本薬200mg群5例、本薬400mg群4例、本薬800mg群4例、プラセボ群3例）であり、その内訳は、有害事象4例（本薬800mg群3例、プラセボ群1例）、服薬コンプライアンス不良4例（本薬200mg群2例、本薬400mg群1例、プラセボ群1例）、治験責任医師等の判断2例（本薬400mg群）、被験者の申し出4例（本薬200mg群1例、本薬400mg群1例、本薬800mg群1例、プラセボ群1例）、その他2例（本薬200mg群2例）であった。

有効性について、主要評価項目であるMITT集団における無作為化29日目までの理由を問わない入院<sup>16)</sup>又は死亡（以下、「イベント」）が認められた被験者の割合は表5のとおりであった。

表5 無作為化29日目までに理由を問わない入院又は死亡した被験者の割合<sup>a)</sup>（MITT集団）

		本薬200mg群	本薬400mg群	本薬800mg群	プラセボ群
全体	イベント発現割合	1.4% (1/74例)	3.9% (3/77例)	4.1% (3/74例)	5.4% (4/74例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	-4.1 [-12.2, 2.5]	-1.5 [-9.9, 6.2]	-1.3 [-9.6, 6.4]	-
60歳超	イベント発現割合	0% (0/18例)	5.9% (1/17例)	5.0% (1/20例)	21.4% (3/14例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>c)</sup>	-21.4 [-48.0, -1.2]	-15.5 [-43.5, 10.1]	-16.4 [-44.0, 6.8]	-
SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する	イベント発現割合	1.8% (1/56例)	5.0% (3/60例)	5.6% (3/54例)	7.4% (4/54例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>c)</sup>	-5.6 [-16.1, 3.0]	-2.4 [-13.3, 7.5]	-1.9 [-12.9, 8.8]	-
SARS-CoV-2による感染症の症状の発現から5日以内	イベント発現割合	2.0% (1/51例)	3.8% (2/52例)	2.1% (1/48例)	8.0% (4/50例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>c)</sup>	-6.0 [-17.2, 3.3]	-4.2 [-15.6, 6.2]	-5.9 [-17.1, 3.9]	-
SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有し、症状の発現から5日以内	イベント発現割合	2.6% (1/38例)	5.3% (2/38例)	3.2% (1/31例)	11.8% (4/34例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>c)</sup>	-9.1 [-24.5, 3.5]	-6.5 [-22.3, 7.5]	-8.5 [-24.1, 6.1]	-

—：該当なし

- a) 無作為化29日目までの死亡は認められず、イベント発現例はすべて入院であった。無作為化29日目の生存状況が不明な場合はイベントとし、本試験を早期中止し無作為化29日目の生存状況が生存と判明しているが、入院状況が不明である場合は非イベントとされた。
- b) SARS-CoV-2による感染症の発症からの時間（5日以下又は5日超）及びSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子の有無を層別因子とした層別Miettinen and Nurminen法により算出
- c) Miettinen and Nurminen法により算出

ベースラインのウイルスゲノムの塩基配列の情報が得られた被験者（155例）において認められたSARS-CoV-2の株<sup>17)</sup>は、主に20A（23.9%）、20B（38.1%）、20C（12.9%）、20E（5.2%）及び20G（15.5%）であり、20Dは0.6%、20I（Alpha株）は0.6%、20H（Beta株）は3.2%であった。

<sup>14)</sup> 中間解析は外部データモニタリング委員会（eDMC）及び本試験に直接的に関連していないスポンサー内のメンバーにより構成されたデータモニタリング委員会（siDMC）により実施された。

<sup>15)</sup> 18歳以上のSARS-CoV-2による感染症の入院患者を対象として実施され、本薬200mg、400mg、800mg又はプラセボを1日2回、5日間経口投与することとされた。

<sup>16)</sup> 入院は、病院又は同様の急性期治療施設において24時間以上の急性期治療を行った場合と定義された。

<sup>17)</sup> Nextstrain Clade (<https://nextstrain.org/>)

安全性<sup>18)</sup> について、有害事象及び副作用<sup>19)</sup> は、本薬 200 mg 群で 33.8% (25/74 例) 及び 5.4% (4/74 例)、本薬 400 mg 群で 24.7% (19/77 例) 及び 7.8% (6/77 例)、本薬 800 mg 群で 39.2% (29/74 例) 及び 5.4% (4/74 例)、プラセボ群で 37.8% (28/74 例) 及び 6.8% (5/74 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況は表 6 のとおりであった。

表 6 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象				副作用			
	本薬 200 mg 群 (74 例)	本薬 400 mg 群 (77 例)	本薬 800 mg 群 (74 例)	プラセボ群 (74 例)	本薬 200 mg 群 (74 例)	本薬 400 mg 群 (77 例)	本薬 800 mg 群 (74 例)	プラセボ群 (74 例)
全体	25 (33.8)	19 (24.7)	29 (39.2)	28 (37.8)	4 (5.4)	6 (7.8)	4 (5.4)	5 (6.8)
好中球増加症	0	2 (2.6)	0	0	0	1 (1.3)	0	0
動悸	0	2 (2.6)	0	1 (1.4)	0	0	0	0
腹痛	1 (1.4)	2 (2.6)	0	0	1 (1.4)	0	0	0
上腹部痛	0	1 (1.3)	2 (2.7)	1 (1.4)	0	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.4)
便秘	0	1 (1.3)	0	2 (2.7)	0	0	0	0
下痢	3 (4.1)	2 (2.6)	2 (2.7)	4 (5.4)	2 (2.7)	2 (2.6)	1 (1.4)	2 (2.7)
口蓋垂炎	0	0	0	2 (2.7)	0	0	0	0
COVID-19	3 (4.1)	2 (2.6)	2 (2.7)	5 (6.8)	0	0	0	0
COVID-19 肺炎	1 (1.4)	3 (3.9)	4 (5.4)	3 (4.1)	0	0	0	0
肺炎	1 (1.4)	0	3 (4.1)	0	0	0	0	0
体温上昇	2 (2.7)	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0
C-反応性蛋白増加	1 (1.4)	0	1 (1.4)	2 (2.7)	0	0	0	0
背部痛	2 (2.7)	1 (1.3)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
浮動性めまい	2 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0

例数 (%), MedDRA ver 23.1

死亡に至った有害事象は、プラセボ群 1 例 (COVID-19 肺炎) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本薬 200 mg 群 1 例 (COVID-19 肺炎)、本薬 400 mg 群 3 例 (COVID-19 肺炎 2 例、肺塞栓症 1 例)、本薬 800 mg 群 4 例 (COVID-19 肺炎 3 例、肺炎 1 例)、プラセボ群 4 例 (COVID-19 1 例、COVID-19 肺炎 2 例、糖尿病性代謝代償不全 1 例、末梢血管障害 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本薬 800 mg 群 3 例 [COVID-19 肺炎 2 例、感覚鈍麻 1 例、不眠症 1 例 (重複あり)]、プラセボ群 1 例 (下痢) に認められ、プラセボ群 1 例 (下痢) は治験薬との因果関係は否定されず、転帰は回復であった。

## 2.2.2 第Ⅲ相パート (2021 年 9 月データカットオフ、速報値)

18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者 [目標例数 1,550 例 (各群 775 例)] を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討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が、コロンビア、ロシア、南アフリカ、米国、日本等の 21 の国又は地域 146 施設で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 7 のとおりであった。

<sup>18)</sup> 治験薬投与終了 14 日後までに認められた有害事象及び副作用

<sup>19)</sup> 治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと評価された有害事象

表7 主な選択・除外基準

<p>選択基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>SARS-CoV-2 陽性（無作為化前5日以内に採取された検体を用いたPCR検査等により確認）</li> <li>SARS-CoV-2による感染症の症状<sup>a)</sup>発現が無作為化前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<sup>b)</sup>が1つ以上認められる</li> <li>以下の定義における、軽症患者又は中等症患者  <b>SARS-CoV-2による感染症の重症度の判断に用いられた定義は以下のとおり。</b>  <b>【軽症】①及び②を満たす</b>                      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<sub>2</sub>が93%超<sup>c)</sup>                      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<sup>d)</sup>、ショック状態<sup>e)</sup>、多臓器機能不全<sup>f)</sup>  <b>【中等症】①～③をすべて満たす</b>                      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<sub>2</sub>が93%超<sup>c)</sup>                      ・SpO<sub>2</sub>値に関わらず、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<sup>d)</sup>、ショック状態<sup>e)</sup>、多臓器機能不全<sup>f)</sup> </li> <li>次のSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を少なくとも一つ有する                     <ul style="list-style-type: none"> <li>・60歳超</li> <li>・活動性のがん〔免疫抑制や高い死亡率を伴わないがん（例：基底細胞がん）は除く〕</li> <li>・慢性腎臓病</li> <li>・慢性閉塞性肺疾患</li> <li>・肥満（BMI 30 kg/m<sup>2</sup>以上）</li> <li>・重篤な心疾患（心不全、冠動脈疾患又は心筋症）</li> <li>・糖尿病</li> </ul> </li> <li>治験薬投与終了後少なくとも4日間避妊が可能な男性又は妊娠しておらず治験薬投与終了後少なくとも4日間避妊が可能な女性</li> </ol>
<p>除外基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>入院中又は無作為化後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想定される患者</li> <li>透析中又はeGFRが30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満</li> <li>直近のHIV RNA量が50 copies/mL超又は過去6カ月においてHIVの指標疾患が認められた患者</li> <li>好中球数500/mm<sup>3</sup>未満の患者</li> <li>HBV又はHCVの既往を有し、肝硬変、末期肝疾患、肝細胞がん又はスクリーニング時のAST若しくはALTが基準値上限の3倍超の患者</li> <li>血小板数が100,000/μL未満又は無作為化前5日以内に血小板輸血を受けた患者</li> <li>SARS-CoV-2による感染症に対するワクチンの接種歴を有する患者</li> <li>本試験への組入れ理由となった今回のSARS-CoV-2感染に対するモノクローナル抗体による治療歴を有する患者</li> </ol>

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) <呼吸不全>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20 L/min超、酸素割合0.5以上）、③非侵襲的陽圧換気、④ECMO

e) <ショック状態>昇圧剤を要する場合と定義

f) <多臓器不全>呼吸器、循環器、腎臓、血液、肝臓又は中枢神経系の1つ以上に不全又は障害が認められる急性期の患者と治験担当医師が判断した場合と定義

用法・用量は、本薬800 mg又はプラセボを1日2回<sup>20)</sup>、5日間経口投与することとされた。

第Ⅲ相パートは、第Ⅱ相パート（2.2.1参照）が完了し、データ解析が実施され、第Ⅲ相パートの用量が決定された後に開始された。本試験の第Ⅲ相パートでは2回の中間解析が計画され<sup>21)</sup>、1回目は症例数の再設定を目的に目標例数（両群の合計）の30%以上の被験者の組入れが完了した時点、2回目は有効性の早期無効又は有効中止を目的に目標例数（両群の合計）の50%の被験者が無作為化29日目までのフォローアップを完了した時点で実施する計画とされた。1回目及び2回目の中間解析（以下、「中間解析」）は同時に実施され、当該中間解析において早期の有効性の基準を満たしたことから、外部デ

<sup>20)</sup> 12時間（±2時間）間隔で投与することとされた。

<sup>21)</sup> 中間解析結果は外部データモニタリング委員会（eDMC）により評価された。

ータモニタリング委員会により本薬の有効性が示されたとの勧告がなされ、2021年10月2日以降の新規組入れは中止された。本項においては当該中間解析の結果を示す。

目標被験者数について、本試験開始時は主要評価項目である無作為化 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について、本薬群とプラセボ群の期待群間差を 6%として、有意水準片側 2.5%の下、検出力を 92%確保するために必要な例数として、1,150 例（各群 575 例）と設定された。第Ⅱ相パートの結果が得られた後、プロトコル改訂第 2 版（2021 年 4 月 14 日）において、主要評価項目の期待発現割合について、本薬群 6%及びプラセボ群 12%、期待群間差を 6%として、有意水準片側 2.5%の下、検出力を 97%確保するために必要な例数として、1,550 例（各群 775 例）と再設定された。

無作為化された 775 例（本薬群 387 例、プラセボ群 388 例）のうち、治験薬が 1 回以上投与された 765 例（本薬群 386 例、プラセボ群 379 例）が安全性解析対象とされた。安全性解析対象集団のうち、治験薬投与開始前に入院した 13 例を除く 762 例（本薬群 385 例、プラセボ群 377 例）が MITT 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。なお、中間解析に日本人は含まれていない。

無作為化 29 日目までの試験中止例<sup>22)</sup>は 38 例（本薬群 17 例、プラセボ群 21 例）であり、その内訳は、死亡 8 例（プラセボ群 8 例）、追跡不能 8 例（本薬群 5 例、プラセボ群 3 例）、被験者の申し出 21 例（本薬群 12 例、プラセボ群 9 例）、その他 1 例（プラセボ群 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である MITT 集団における無作為化 29 日目までに理由を問わない入院<sup>23)</sup>又は死亡（以下、「イベント」）が認められた被験者の割合は表 8 のとおりであり、本薬群とプラセボ群との比較において統計的に有意な差が認められた。また、主要評価項目のイベント発現までの累積発現割合の推移についての Kaplan-Meier 曲線は図 2 のとおりであった。なお、イベント発現例のうち、理由を問わない入院は本薬群 28 例及びプラセボ群 52 例、理由を問わない死亡は本薬群 0 例及びプラセボ群 8 例、不明は本薬群 0 例及びプラセボ群 1 例であった（入院後に死亡した被験者は重複してカウント）<sup>24)</sup>。

表 8 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
イベント発現割合	7.3% (28/385 例)	14.1% (53/377 例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	-6.8 [-11.3, -2.4]	
片側 p 値 <sup>a) b)</sup>	0.0012	

無作為化 29 日目の生存状況が不明な場合はイベントとし、本試験を早期中止し無作為化 29 日目の生存状況が生存と判明しているが、入院状況が不明である場合は非イベントとされた。

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)

b) 有意水準片側 0.0092、試験全体の有意水準は片側 2.5%とされ、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 ( $\gamma = -1$ ) の消費関数が用いられた。

<sup>22)</sup> 治験薬が 1 回以上投与された被験者における試験中止例

<sup>23)</sup> 病院又は同様の急性期治療施設において 24 時間以上の急性期治療を行った場合。

<sup>24)</sup> 治験責任医師等が SARS-CoV-2 による感染症に関連のある入院又は死亡であると判断したのは、本薬群 6.5% (25/385 例) 及びプラセボ群 13.3% (50/377 例) であった。

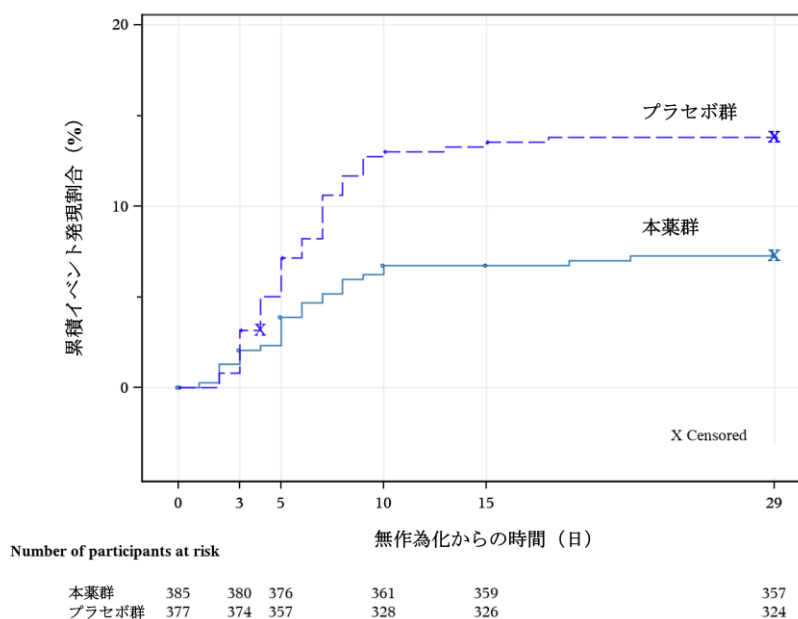


図2 主要評価項目の累積イベント発現割合 (MITT 集団)

また、部分集団解析の結果は表9のとおりであった。

表9 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	
ベースラインの 抗 SARS-CoV-2 抗体の有無	あり	イベント発現割合	2.9% (2/70 例)	イベント発現割合	2.9% (2/69 例)
		プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	-0.0 [-7.5, 7.3]		
	なし	イベント発現割合	7.7% (23/299 例)	イベント発現割合	17.1% (49/287 例)
		プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	-9.4 [-14.9, -4.1]		
SARS-CoV-2 による 感染症の重症度	軽症	イベント発現割合	5.4% (12/222 例)	イベント発現割合	10.3% (21/203 例)
		プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	-4.9 [-10.5, 0.2]		
	中等症	イベント発現割合	9.9% (16/161 例)	イベント発現割合	17.9% (31/173 例)
		プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	-8.0 [-15.5, -0.5]		
	重症	イベント発現割合	0% (0/2 例)	イベント発現割合	0/0 例
		プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	-		

無作為化29日目の生存状況が不明な場合はイベントとし、本試験を早期中止し無作為化29日目の生存状況が生存と判明しているが、入院状況が不明である場合は非イベントとされた。

a) 症状発現から無作為化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)

なお、ウイルス量の推移は表10のとおりであり、無作為化3日目及び投与終了時点 (無作為化5日目) において本薬群でプラセボ群と比較してウイルス量が低下した。

表10 ウイルス量 <sup>a)</sup> (鼻咽頭ぬぐい検体) の推移

	本薬群	プラセボ群
ベースライン	6.85 ± 1.658 (314 例)	6.99 ± 1.616 (304 例)
3日目	5.82 ± 1.822 (301 例)	6.16 ± 1.659 (290 例)
5日目	4.80 ± 1.547 (285 例)	5.29 ± 1.703 (286 例)
10日目	3.70 ± 1.217 (267 例)	3.86 ± 1.303 (263 例)
15日目	3.20 ± 0.852 (266 例)	3.32 ± 0.952 (245 例)
29日目	2.90 ± 0.490 (186 例)	2.91 ± 0.549 (193 例)

ウイルス量: log<sub>10</sub> copies/mL、平均値 ± 標準偏差

各時点の RNA 量の情報が得られた被験者

a) 検出限界: 500 copies/mL、検出限界未満の場合は 499 copies/mL とされた

ベースラインのウイルスゲノムの塩基配列の情報が得られた被験者（277 例）において認められた SARS-CoV-2 の株<sup>25)</sup>は、主に 21H (mu 株) [本薬群 31.1% (41/132 例)、プラセボ群 38.6% (56/145 例)]、21A (delta 株) [本薬群 25.0% (33/132 例)、プラセボ群 20.0% (29/145 例)] 及び 20J (gamma 株) [本薬群 20.5% (27/132 例)、プラセボ群 24.1% (35/145 例)] であった。

安全性<sup>26)</sup>について、有害事象及び副作用<sup>27)</sup>は、本薬群で 35.0% (135/386 例) 及び 12.4% (48/386 例)、プラセボ群で 39.6% (150/379 例) 及び 11.1% (42/379 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況は表 11 のとおりであった。

---

<sup>25)</sup> Nextstrain Clade (<https://nextstrain.org/>)

<sup>26)</sup> 治験薬投与終了 14 日後までに認められた有害事象及び副作用

<sup>27)</sup> 治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと評価された有害事象

表 11 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	本薬群 (386 例)	プラセボ群 (379 例)	本薬群 (386 例)	プラセボ群 (379 例)
全体	135 (35.0)	150 (39.6)	48 (12.4)	42 (11.1)
COVID-19	31 (8.0)	56 (14.8)	0	0
COVID-19 肺炎	19 (4.9)	34 (9.0)	0	0
下痢	15 (3.9)	17 (4.5)	12 (3.1)	12 (3.2)
悪心	11 (2.8)	5 (1.3)	9 (2.3)	4 (1.1)
細菌性肺炎	8 (2.1)	3 (0.8)	0	0
ALT 増加	6 (1.6)	6 (1.6)	3 (0.8)	4 (1.1)
高血圧	6 (1.6)	5 (1.3)	0	0
浮動性めまい	5 (1.3)	5 (1.3)	5 (1.3)	1 (0.3)
発疹	5 (1.3)	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)
呼吸不全	4 (1.0)	8 (2.1)	0	0
血小板数増加	4 (1.0)	4 (1.1)	0	0
ウイルス性肺炎	4 (1.0)	4 (1.1)	0	0
高カリウム血症	4 (1.0)	2 (0.5)	0	0
頭痛	4 (1.0)	1 (0.3)	4 (1.0)	0
腎機能障害	3 (0.8)	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)
嘔吐	3 (0.8)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
回転性めまい	3 (0.8)	2 (0.5)	2 (0.5)	0
不安	3 (0.8)	2 (0.5)	2 (0.5)	0
糖尿病	3 (0.8)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
胃腸炎	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0
上腹部痛	2 (0.5)	5 (1.3)	2 (0.5)	4 (1.1)
肺炎	2 (0.5)	5 (1.3)	0	0
不眠症	2 (0.5)	3 (0.8)	1 (0.3)	3 (0.8)
血中ブドウ糖増加	2 (0.5)	3 (0.8)	0	0
消化不良	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
アミラーゼ増加	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
リパーゼ増加	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
腹痛	2 (0.5)	2 (0.5)	0	1 (0.3)
糸球体濾過率減少	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
そう痒症	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
咽頭炎	2 (0.5)	0	0	0
AST 増加	1 (0.3)	5 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.5)
呼吸困難	1 (0.3)	4 (1.1)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	0
胃炎	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	0
背部痛	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	0
胸痛	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
血小板数減少	1 (0.3)	2 (0.5)	0	1 (0.3)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
咳嗽	0	5 (1.3)	0	0
口内乾燥	0	4 (1.1)	0	3 (0.8)
筋肉痛	0	3 (0.8)	0	1 (0.3)
肝酵素上昇	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)
口腔カンジダ症	0	2 (0.5)	0	0
体温上昇	0	2 (0.5)	0	0
急性呼吸不全	0	2 (0.5)	0	0
気縦隔症	0	2 (0.5)	0	0
肺塞栓症	0	2 (0.5)	0	0
低血圧	0	2 (0.5)	0	0

例数 (%)、MedDRA ver 24.0

死亡に至った有害事象は、プラセボ群 10 例 [COVID-19 7 例、COVID-19 肺炎 3 例、呼吸不全 2 例、敗血症性ショック、ブドウ球菌性菌血症、肺転移、急性呼吸不全各 1 例 (重複あり)] に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本薬群 28 例 [COVID-19 22 例、COVID-19 肺炎 15 例、呼吸不全 4 例、細菌性肺炎 2 例、肛門膿瘍、扁桃周囲炎、肺炎、真菌性肺炎、ブドウ球菌性肺炎、糖尿病性ケトアシドーシス、誤嚥性肺炎及びショック各 1 例 (重複あり)]、プラセボ群 53 例 [COVID-19 45 例、COVID-19 肺炎 28 例、呼吸不全 8 例、肺炎、細菌性肺炎及び急性呼吸不全各 2 例、急性心筋梗塞、心房粗動、ヘモフィルス性肺炎、敗血症性ショック、ブドウ球菌性菌血症、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性代謝代償不全、2 型糖尿病、肺転移、急性腎障害、咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、低酸素症、気縦隔症、肺塞栓症、肺高血圧症及び呼吸窮迫各 1 例 (重複あり)] に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本薬群 5 例 [悪心及び嘔吐各 2 例、霧視、疲労、扁桃周囲炎、扁桃炎、浮動性めまい及び頭痛各 1 例 (重複あり)]、プラセボ群 13 例 [COVID-19 7 例、COVID-19 肺炎 3 例、上腹部痛及び下痢各 2 例、胸部不快感、糖尿病性代謝代償不全、筋肉痛、不眠症及びしゃっくり各 1 例 (重複あり)] に認められ、本薬群 3 例 [霧視、悪心、嘔吐、疲労、浮動性めまい及び頭痛各 1 例 (重複あり)] 及びプラセボ群 3 例 [上腹部痛及び下痢各 2 例、胸部不快感及び不眠症各 1 例 (重複あり)] は治験薬との因果関係は否定されず、転帰は回復又は軽快であった。

中間解析の後、無作為化されたすべての被験者 (1,433 例) の無作為化 29 日目までの有効性及び安全性のデータの速報値が公表され、結果は以下のとおりであった<sup>28)</sup> <sup>29)</sup>。

有効性について、主要評価項目である無作為化 29 日目までに理由を問わない入院又は死亡 (以下、「イベント」) が認められた被験者の割合は、表 12 のとおりであった。なお、イベント発現例のうち、理由を問わない入院は本薬群 48 例及びプラセボ群 67 例、理由を問わない死亡は本薬群 1 例及びプラセボ群 9 例、不明は本薬群 0 例及びプラセボ群 1 例であった (入院後に死亡した被験者は重複してカウント)<sup>30)</sup>。

表 12 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] <sup>a)</sup>	-3.0 [-5.9, -0.1]	
片側 p 値 <sup>a)</sup>	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化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<sup>26)</sup> について、有害事象及び副作用<sup>27)</sup> は、本薬群で 30.4% (216/710 例) 及び 8.0% (57/710 例)、プラセボ群で 33.0% (231/701 例) 及び 8.4% (59/701 例) に認められた。いずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象は下痢 [本薬群 2.3% (16/710 例)、プラセボ群 3.0% (21/701 例)]、COVID-19 [本薬群 7.9% (56/710 例)、プラセボ群 9.8% (69/701 例)]、COVID-19 肺炎 [本薬群 6.3% (45/710 例)、プラセボ群 9.6% (67/701 例)]、細菌性肺炎 [本薬群 2.0% (14/710 例)、プラセボ群 1.6% (11/701 例)] であった。いずれかの群で 1% 以上に認められた副作用は下痢 [本薬群 1.7% (12/710 例)、プラセボ群 2.1% (15/701 例)]、悪心 [本薬群 1.4% (10/710 例)、プラセボ群 0.7% (5/701 例)] 及び浮動性めま

<sup>28)</sup> 米国 FDA Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting November 30, 2021 資料: <https://www.fda.gov/media/154419/download>、<https://www.fda.gov/media/154422/download> (最終確認日: 2021 年 12 月 6 日)

<sup>29)</sup> 事前に計画された中間解析において早期有効中止となったことから、本試験の成功の可否を判定する上での主たる結果は中間解析の主要評価項目の結果となるが、無作為化されたすべての被験者に関する解析の結果は中間解析よりも多くの被験者の結果を含むことから、当該結果も本薬の有効性を理解する上で参考になり得る。

<sup>30)</sup> 治験責任医師等が SARS-CoV-2 による感染症に関連のある入院又は死亡であると判断したのは、本薬群 6.3% (45/709 例) 及びプラセボ群 9.2% (64/699 例) であった。



い [本薬群 1.0% (7/710 例)、プラセボ群 0.7% (5/701 例)] であった。死亡に至った有害事象は本薬群 2 例、プラセボ群 12 例、重篤な有害事象は本薬群 49 例、プラセボ群 67 例、投与中止に至った有害事象は本薬群 10 例、プラセボ群 20 例に認められた。

なお、日本人は 8 例 (本薬群 5 例、プラセボ群 3 例) が組み入れられ<sup>31)</sup>、このうち、治験薬が 1 回以上投与された被験者は 7 例 (本薬群 5 例、プラセボ群 2 例) であった。有効性について、主要評価項目である無作為化 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は 1 例 (本薬群、入院) であった。安全性について、有害事象は本薬群 2 例 (低酸素症及び血管穿刺部位出血各 1 例) 及びプラセボ群 1 例 (血中ナトリウム減少) に認められ、このうち、低酸素症 1 例は重篤な有害事象であり、投与中止に至った有害事象であった。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。死亡例は認められなかった。

### 3. 提出された資料のまとめ

#### 3.1 有効性について

*In vitro* での検討において、本薬の主要代謝物である NHC は SARS-CoV-2 臨床分離株 (USA-WA1/2020 株) に対して抗ウイルス活性が示されており (Vero E6 細胞、EC<sub>50</sub> : 0.78~2.03 μmol/L)、SARS-CoV-2 の変異株である B.1.1.7 系統 (Alpha)、B.1.351 系統 (Beta)、P.1 系統 (Gamma)、B.1.617.2 系統 (Delta) に対する EC<sub>50</sub> はそれぞれ 1.59、1.77、1.32、1.68 μmol/L (Vero E6 細胞) であり SARS-CoV-2 臨床分離株 (USA-WA1/2020 株) と同程度の抗ウイルス活性が認められた。また、SARS-CoV-2 臨床分離株 (USA-WA1/2020 株) を用いた *in vivo* での検討において、SARS-CoV-2 感染ヒト肺組織移植マウスのヒト肺組織、SARS-CoV-2 感染フェレットの鼻甲介及び SARS-CoV-2 感染ハムスターの肺組織において本薬投与により感染性ウイルス量の減少が認められていることから、非臨床の観点から本薬の SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性は期待できる。

また、SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (MK-4482-002 試験) の第 III 相パートの中間解析 (2.2.2 参照) において、主要評価項目である無作為化 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について、本薬群とプラセボ群との比較において統計的に有意な差が認められており、本剤の SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性は期待できると考える (2.2.2 参照)。なお、無作為化されたすべての被験者の無作為化 29 日目までのデータの解析結果<sup>32)</sup> において、中間解析結果と比べて本薬群とプラセボ群の群間差が小さくなった要因について、申請者により中間解析前後での被験者背景<sup>33)</sup> や試験環境の相違等の影響について検討が行われたものの明らかな要因は特定されなかった。中間解析の後、様々な要因が積み重なったことにより群間差が小さくなった可能性はあるが、無作為化されたすべての被験者の無作為化 29 日目までのデータにおいても、本薬群でプラセボ群と比較して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が低い結果が認められており、本剤の有効性を否定するものではないと考える。

以上を踏まえ、本剤の SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性は期待できると考えるが、国際共同

<sup>31)</sup> 中間解析には含まれなかった。

<sup>32)</sup> 事前に計画された中間解析において早期有効中止となったことから、本試験の成功の可否を判定する上での主たる結果は中間解析の主要評価項目の結果となるが、無作為化されたすべての被験者に関する解析結果は中間解析よりも多くの被験者の結果を含むことから、当該結果も本薬の有効性を理解する上で参考になり得る。

<sup>33)</sup> 性別、年齢、人種、地域、民族、SARS-CoV-2 による感染症の症状発現から無作為化までの時間、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子、ベースラインにおける SARS-CoV-2 による感染症の重症度、ベースラインにおける SARS-CoV-2 RNA の検出の有無、ベースラインにおける SARS-CoV-2 に対する抗体の有無、変異株の種類が検討された。

第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）の第Ⅲ相試験は速報値のみが得られていること、日本人における投与経験は極めて限られていることから、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。また、変異株に対する本剤の有効性及び本剤投与による耐性変異の発現の有無は、本剤の有効性に関する重要な情報となり得る可能性があることから、製造販売後も引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

### 3.2 安全性について

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）の第Ⅱ相パート及び第Ⅲ相パートの中間解析までにおける安全性の概要は表 13 のとおりであり、本薬群とプラセボ群において有害事象等の発現割合に大きな差異は認められなかった。また、本薬群において死亡に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象は治験薬との因果関係は否定され、投与中止に至った有害事象のうち、第Ⅲ相パートにおける投与中止に至った有害事象が認められた 3 例〔霧視、悪心、嘔吐、疲労、浮動性めまい及び頭痛各 1 例（重複あり）〕は治験薬との因果関係は否定されず、転帰は回復であった。

表 13 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験、第Ⅱ相パート及び第Ⅲ相パートの中間解析まで）における安全性の概要

投与群	MK-4482-002 試験 (第Ⅱ相パート)				MK-4482-002 試験 (第Ⅲ相パート)	
	本薬 200 mg 群 (74 例)	本薬 400 mg 群 (77 例)	本薬 800 mg 群 (74 例)	プラセボ群 (74 例)	本薬 800 mg 群 (386 例)	プラセボ群 (379 例)
有害事象	25 (33.8)	19 (24.7)	29 (39.2)	28 (37.8)	135 (35.0)	150 (39.6)
副作用	4 (5.4)	6 (7.8)	4 (5.4)	5 (6.8)	48 (12.4)	42 (11.1)
重篤な有害事象	1 (1.4)	3 (3.9)	4 (5.4)	4 (5.4)	28 (7.3)	53 (14.0)
死亡に至った有害事象	0	0	0	1 (1.4)	0	10 (2.6)
投与中止に至った有害事象	0	0	3 (4.1)	1 (1.4)	5 (1.3)	13 (3.4)

例数 (%)

日本人における安全性について、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）に組み入れられた日本人 8 例の情報（2.2.2 参照）に加えて、日本人の健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験<sup>34)</sup>（MK-4482-008 試験）（速報値）において、有害事象は単回投与パートの本薬 200 mg 群 1/6 例（皮膚炎）、本薬 400 mg 群 1/6 例〔アミラーゼ増加及びリパーゼ増加各 1 例（重複あり）〕、反復投与パートの本薬 400 mg 群 4/15 例（起立性低血圧 2 例、アミラーゼ増加及び体位性めまい各 1 例）、本薬 800 mg 群 8/15 例〔中毒性皮疹<sup>35)</sup> 3 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 例、起立性頻脈症候群、口内炎、ALT 増加、異汗性湿疹及び貨幣状湿疹各 1 例（重複あり）〕、プラセボ群 1/10 例（ヘモグロビン減少）に認められ、単回投与パートの本薬 400 mg 群 1 例（アミラーゼ増加及びリパーゼ増加）、反復投与パートの本薬 400 mg 群 1 例（アミラーゼ増加）及び本薬 800 mg 群 5 例（中毒性皮疹 3 例及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 例）は治験薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、反復投与パート本薬 800 mg 群 1 例（中毒性皮疹）に認められ、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

<sup>34)</sup> 本薬 200 mg、400 mg、800 mg、1,600 mg 又はプラセボを単回経口投与及び、本薬 400 mg、800 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 5.5 日間反復経口投与することとされた。

<sup>35)</sup> 中毒性皮疹の各症例の経過は次のとおり。症例 1：投与 4 日目に発現した中等度の皮疹で、両脇腹から背中側に広がり、膨疹と掻痒を伴った。経皮ステロイド及び経口抗ヒスタミン薬により 10 日後に回復した。症例 2：投与 4 日目に発現した自覚症状を伴わない軽度の皮疹で、両脇腹に発赤が認められた。経口ステロイド及び経口抗ヒスタミン薬により 10 日後に回復した。症例 3：投与 4 日目に掻痒を伴う軽度の皮疹が頸部、左脇、背中に認められた。経口ステロイド及び経口抗ヒスタミン薬により 12 日後に回復した。

本剤の安全性について、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）の第Ⅲ相パートは速報値のみが得られていること及び日本人における本剤の投与経験は極めて限られていることから、明確に結論付けることは困難であるものの、臨床試験における有害事象の発現状況（2.1、2.2 及び 3.2 参照）、英国において Conditional Marketing Authorization が得られていること、米国 FDA において Emergency Use Authorization が申請され Advisory Committee において許可勧告されていること等を踏まえると、添付文書において、英国の SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS と同様の注意喚起を行うことに加えて、以下の点について注意喚起を行うことで本剤の安全性リスクは管理可能と考える。また、本剤の日本人における安全性について、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

### 3.2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性等への投与について

妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について、以下の点を踏まえ禁忌とすることが適切と考える。

- 生殖発生毒性試験として、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施され、主な毒性所見として、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験の胎児において、外表、内臓及び骨格奇形、胎児体重低値及び仙椎平均椎骨数低値が認められた。なお、非臨床試験において、本薬及び NHC に遺伝毒性リスクは認められていない。
- 催奇形性に対する無毒性量（本薬 500 mg/kg）を投与したときの血漿中 NHC 曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>）は、217 µmol·h/L、胚・胎児に対する無毒性量（本薬 250 mg/kg）を投与したときの血漿中 NHC 曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>）は 58.3 µmol·h/L であり、当該曝露量は、ヒトに本薬を投与したときの血漿中 NHC 曝露量（AUC<sub>0-24h</sub> : 75.6 µmol·h/L<sup>36)</sup>）と比較してそれぞれ約 2.9 倍及び約 0.8 倍であった。
- 臨床試験において妊婦は除外されたため、妊婦への投与に関する安全性情報は得られていないが、非臨床試験成績を踏まえると本薬はヒトに対して、潜在的な催奇形性リスクを有する可能性が考えられること。
- 本邦において、妊婦に対して投与可能な SARS-CoV-2 による感染症に対する治療薬が承認されていること。

なお、授乳婦への投与については、本薬を授乳婦へ投与した場合の乳汁移行性は不明であるものの、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験において、新生児発育に対して、本薬曝露の影響が認められないことから、授乳に対する安全性上の懸念は低いと考える。

### 3.3 効能・効果、用法・用量及び臨床的位置付けについて

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）の第Ⅲ相パートの速報値を踏まえると、本剤の効能・効果は SARS-CoV-2 による感染症とし、用法・用量は、通常、18 歳以上の患者には、モルヌピラビルとして 1 回 800 mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与とすることが適切と考える。

また、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）の第Ⅲ相パートにおいては、概ね軽症～中等症 I<sup>37)</sup>

<sup>36)</sup> 母集団薬物動態モデルにより推定した、SARS-CoV-2 による感染症患者（MK-4482-001 試験及び MK-4482-002 試験の第Ⅱ相パート）に本薬 800 mg を 12 時間間隔で投与した場合の定常状態における血漿中 NHC 曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>）の推定値

<sup>37)</sup> 厚生労働省 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き・第 6.0 版

に相当する患者が組入れ可能とされていたことから、本剤はこれらの患者における治療選択肢の一つになると考える。なお、SARS-CoV-2 による感染症のために入院での治療を要する患者を対象に本薬 200 mg、400 mg 及び 800 mg を 1 日 2 回 5 日間投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験、MK-4482-001 試験）において、計画された中間解析の結果から明確な有効性が示されなかったことから、第Ⅲ相パートへの組入れは実施されなかったことを踏まえると、本剤は重症度の高い患者に対する有効性が確立していない旨を添付文書において注意喚起する必要があると考える。

また、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）の第Ⅲ相パートは SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する患者を対象とされたが、本邦において、重症化リスク因子を有しない軽症～中等症の患者における治療選択肢はないこと、当該試験において本剤の抗ウイルス薬としての有効性は示されており、重症化リスク因子を有しない患者に対する有効性も類推可能と考えること、本剤は経口剤であり軽症～中等症の患者への投与に適した剤形であること等を踏まえると、本剤の投与対象は重症化リスク因子を有する患者が中心ではあるものの、高熱や呼吸器症状等の相当の症状を呈し重症化のおそれがある場合等、本剤の投与が必要と考えられる患者に対して投与可能としておくことは有用と考える。

#### 4. 総合評価

本申請に際し提出された資料を踏まえ、本剤の SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性は期待でき、安全性については、得られた情報を踏まえて適切に注意喚起を行うことで管理可能と考える。ただし、本申請に際し提出が猶予された資料を踏まえ、改めて本剤の品質、有効性及び安全性について検討する必要がある。

以上を踏まえ、本剤を特例承認する場合の効能・効果、用法・用量及び承認条件等は、以下のように設定することが適当と考えられる。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

##### [効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症

##### [用法・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 800 mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。

##### [承認条件等]

1. 本剤は、承認に当たり、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 2 項の規定に基づき、医薬品医療機器等法施行令第 28 条第 3 項各号に掲げる以下の義務を課すこととしたこと。
  - (1) 第 1 号関係  
本剤は、承認時において一部の試験成績は評価されていないことから、追加の臨床試験の成績がとりまとめられ次第、速やかに報告すること。
  - (2) 第 2 号関係

本剤の使用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生を知ったときは、速やかに報告すること。

(3) 第 3 号関係

本剤が特例承認を受けたものであること及び当該承認の趣旨が、本剤を使用する医療関係者に理解され、適切に患者又は代諾者に説明できるために必要な措置を講じること。

(4) 第 4 号関係

本剤の販売数量又は授与数量を必要に応じて報告すること。

2. 本剤は、承認に当たり、医薬品医療機器等法第 79 条第 1 項の規定に基づき、以下の条件を付したと。

(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。

(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。

(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。

3. 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認であるため、同法第 75 条の 3 の規定により、同法第 14 条の 3 第 1 項各号のいずれかに該当しなくなったと認めるとき、又は保健衛生上の危害の発生若しくは拡大を防止するため必要があると認めるときは、これらの承認を取り消すことがあること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC <sub>0-24 h</sub>	Area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours	投与開始後 0 から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
COVID-19	Coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
EC <sub>50</sub>	Half maximal effective concentration	50% 効果濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
MITT	Modified intent-to-treat	— (該当なし)
NHC	N-hydroxycytidine	N-ヒドロキシシチジン
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RT-PCR	Reverse transcription PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス
医薬品医療機器等法	— (該当なし)	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (昭和 35 年 8 月 10 日法律第 145 号)
医薬品医療機器等法施行規則	— (該当なし)	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則 (昭和 36 年 2 月 1 日厚生省令第 1 号)
医薬品医療機器等法施行令	— (該当なし)	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令 (昭和 36 年 2 月 1 日政令第 11 号)
本剤	— (該当なし)	ラゲブリオカプセル 200 mg
本薬	— (該当なし)	モルヌピラビル