

## モルヌピラビル（ラゲブリオ®カプセル 200mg）

### COVID-19 小児患者に対する治療薬としての位置付け：

RNA 合成酵素阻害薬であるモルヌピラビルは、SARS-CoV-2 における RNA 依存性 RNA ポリメラーゼに作用することにより、ウイルス RNA の配列に変異を導入し、ウイルスの増殖を阻害する。重症化リスクのある非重症 COVID-19 成人患者に対するランダム化二重盲検試験の解析で重症化リスクが軽減されたことを受けて、「SARS-CoV-2 による感染症」に対する外来診療にて病初期に投与できる内服薬として特例承認された。18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する患者が投与対象であり、小児への臨床試験は実施されていない。小児科領域では、移行期医療に至った成人患者での投与が検討される。

### 本来の適応症：

SARS-CoV-2 による感染症

### 入手方法：

安定的な入手が可能になるまでは、一般流通は行われず、厚生労働省が所有したうえで、対象となる患者が発生した医療機関および薬局からの依頼に基づき、無償で譲渡される。

（参考）令和 3 年 12 月 24 日（令和 4 年 2 月 16 日最終改正）付事務連絡「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（別紙及び質疑応答集の追加・修正）」

<https://www.mhlw.go.jp/content/000873667.pdf>

### 投与時の注意点：

- 令和 3 年 12 月 24 日に特例承認された薬剤である。現時点で有効性、安全性、品質に係る情報は限られている。
- 臨床試験における主な投与知見を踏まえ、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子（下表参照）を有するなど、本剤の投与が必要と考えられる患者に投与すること。
- 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。なお、重症度が高いとは、概ね中等症Ⅱ（呼吸不全のため酸素投与が必要）以上が該当すると考えられる。
- 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。
- 動物での非臨床毒性試験において、胎児の体重減少、流産、奇形などの影響が報告されている。妊婦または妊娠している可能性のある女性には投与しないこと、また、授乳婦については、治療上の有益性および母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止

を検討すること、なお、臨床試験では参加者に対して、服用中および服用後 4 日間の避妊を行い授乳を避けることが指示されていた。

■ 重症化リスク

新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き第 7.0 版

高齢 > 60 歳

活動性の癌

免疫抑制状態（臓器移植、骨髄移植、幹細胞移植後、コントロール不良の HIV/AIDS）

慢性腎臓病

慢性閉塞性肺疾患

肥満（BMI30 以上）

重篤な心疾患（心不全、冠動脈疾患、心筋症）

糖尿病

肝硬変などの重篤な肝疾患

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）

投与方法（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 800mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。本剤は径 21.7×7.64mm の硬カプセル剤（200mg）であり、1 回に 4 カプセルを必要とするため、服薬にあたっては注意を要する。

作用機序：

モルヌピラビルはプロドラッグであり、*N*-ヒドロキシシチジン（NHC）に代謝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。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<sup>1)</sup>。

in vitro 研究または動物実験の成績：

- 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  $\mu\text{mol/L}$  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（ $\alpha$  株）、B.1.351（ $\beta$  株）、P.1（ $\gamma$  株）及び B.1.617.2（ $\delta$  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  $\mu\text{mol/L}$  であった<sup>2)</sup>。
- 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<sup>3)</sup>。

- 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。感染後に摘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<sup>4)</sup>。

#### COVID-19 に対する臨床研究のまとめ：

多施設共同プラセボ対照ランダム化二重盲検試験にて、重症化リスクのある非重症 COVID-19 外来患者を対象にモルヌピラビル 800mg またはプラセボを 1 日 2 回、5 日間経口投与した。発症 5 日以内の治療開始でプラセボ群 (699 名) の重症例が 68 名 (9.7%) に対し、治療群 (709) 名では 48 名 (6.8%) と有意に減少した。また、死亡例はプラセボ群での 9 名 (1.3%) に対して、治療群は 1 名 (0.1%) と少なかった<sup>5)</sup>。

#### 主な臨床研究の紹介：

(1) 著者：Jayk Bernal A, et al.<sup>5)</sup> 国・地域：国際共同臨床試験 (日本を含む 20 개국 107 施設)

雑誌名：N Engl J Med. 2022;386(6):509-520.

研究デザイン：第 3 相二重盲検ランダム化プラセボ対照試験 (多施設)

研究対象：18 歳以上の軽症または中等症の入院していない COVID-19 患者で重症化リスク (60 歳以上、活動性癌、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患、BMI  $\geq$  30 の肥満、重篤な心臓病、糖尿病) を一つ以上有する、除外基準は 48 時間以内の入院が予測される、透析中または糸球体ろ過率が 30ml/kg/1.73m<sup>2</sup> 未満、妊婦や避妊を望まない者、重度好中球減少、血小板数が 10 万/ $\mu$ L 未満、SARS-CoV-2 ワクチン接種。

治療介入：モルヌピラビル 200mg カプセルを 4 カプセルずつ 1 日 2 回計 5 日間内服、対照群には同用量のプラセボ投与。

治療開始時期：診断もしくは発症から 5 日以内

主要評価項目：ランダム化後 29 日以内の入院または死亡

結果：目標症例数の 50% が投与 29 日目を完了した時点で行うことと事前に計画されていた中間解析において、発症 5 日以内の治療開始でプラセボ群 (377 名) の重症化 (ここでの重症化は投与開始後 29 日目までの入院と死亡) が 53 名 (14.1%) に対し、治療群 (385 名) では 28 名 (7.3%) と相対的リスクが有意に減少した。この結果を受け、中間解析以降の被験者登録が中止されたが、組み入れられたすべての被験者 (1,433 名) を対象とした解析の結果においては、発症 5 日以内の治療開始でプラセボ群 (699 名) の重症化が 68 名 (9.7%) に対し、治療群 (709) 名では 48 名 (6.8%) と相対的リスクが有意に減少した。また、死亡例は治療群で 1 名 (0.1%) に対して、プラセボ群では 9 名 (1.3%) と治療群で少なかった。有害事象の報告は、治療群で 216 名 (30.4%) とプラセボ群で 231 名 (33.0%) であった。

コメント：ワクチン未接種の重症化リスクの高い成人に対する経口薬であるモルヌピラビルの発症5日以内の病初期治療は、安全性に関する明らかな問題なく COVID-19 の重症化を抑制できる。

(2) 著者：Khoo SH, et al.<sup>6)</sup> 国・地域：英国

雑誌名：J Antimicrob Chemother. 2021 Nov 12;76(12):3286-3295.

研究デザイン：第1相用量漸増、非盲検、ランダム化比較試験

研究対象：試験参加者（症状発現から5日以内にPCRで確認された SARS-CoV-2 感染症の成人外来患者）

治療介入：試験参加者で2:1にランダム化され、300、600、800mgのモルヌピラビルを1日2回、5日間経口投与された。

主要評価項目：対照者に対する30%以上の用量制限毒性の確率が25%以上である場合、用量は安全でないと判断された。

結果：18人の試験参加者が2020年7月17日から10月30日までの間に登録された。モルヌピラビル300、600、800mgを投与された4人中4人(100%)、4人中4人(100%)、4人中1人(25%)、および対照者の6人中5人(83%)が、少なくとも1つの有害事象を有し、これらはすべて軽度でした。800mgでの対照に対する30%以上の過剰毒性の確率は0.9%と推定された。

コメント：モルヌピラビルは安全で忍容性も良好であった。第2相試験には、800mgを1日2回5日間投与することが推奨される。

(3) 著者：Fischer II WA, et al.<sup>7)</sup> 国・地域：米国 10施設

雑誌名：Sci Transl Med. 2022;14(628):eab17430.

研究デザイン：第2相二重盲検ランダム化プラセボ対照試験

研究対象：症状発現から7日以内にPCRでSARS-CoV-2が確認された18歳以上のワクチン未接種患者

治療介入：参加者は、モルヌピラビル(200mg)またはプラセボを1:1で投与された後に、次にモルヌピラビル(400または800mg)またはプラセボを3:1で投与され、1日2回5日間経口投与された。

主要評価項目：モルヌピラビルの安全性、忍容性、および抗ウイルス効果。

結果：抗ウイルス活性は、鼻咽頭スワブにおけるSARS-CoV-2 RNAのRT-PCRによって評価された。感染性ウイルスは、培養ベロ細胞に鼻咽頭スワブからの検体を接種し、RT-PCRによって検出された。鼻咽頭スワブ検体のウイルスRNAクリアランスまでの時間は、プラセボ群(中央値15日)と比較して800mgモルヌピラビル群(中央値14日)で減少しました(ログランクP値=0.013)。試験終了時(4週間)までにウイルスRNAクリアランスは、プラセボ群の80.3%に対して800mgのモルヌピラビル群の92.5%が達成した。治療3日目の感染

性ウイルスは、プラセボ群の 16.7%に対して 800 mg モルヌピラビル群の 1.9%の検体で検出された (P=0.016)。治療の 5 日目の感染性ウイルスは、プラセボ群の 11.1%に対して 400 または 800mg のモルヌピラビル群の検体からは分離されなかった (P=0.034 および 0.027)。コメント：モルヌピラビルは、すべての用量で忍容性が良好であった。

#### 文献：

- 1) MSD 株式会社.ラゲブリオ®カプセル 200mg 添付文書. 2022 年 12 月作成 (第 1 版) . <https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00070173.pdf>
- 2) Jay Grobler, Julie Strizki, Nicholas Murgolo, et al. Molnupiravir Maintains Antiviral Activity Against SARS-CoV-2 Variants In Vitro and in Early Clinical Studies. Open Forum Infectious Diseases, Volume 8, Issue Supplement\_1, November 2021, Page S373, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab466.742>
- 3) Cox RM, Wolf JD, Plemper RK. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. Nat Microbiol. 2021 Jan;6(1):11-18.
- 4) Abdelnabi R, Foo CS, De Jonghe S, et al. Molnupiravir Inhibits Replication of the Emerging SARS-CoV-2 Variants of Concern in a Hamster Infection Model. J Infect Dis. 2021 Sep 1;224(5):749-753.
- 5) Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med. 2022 Feb 10;386(6):509-520.
- 6) Khoo SH, Fitzgerald R, Fletcher T, et al. Optimal dose and safety of molnupiravir in patients with early SARS-CoV-2: a Phase I, open-label, dose-escalating, randomized controlled study. J Antimicrob Chemother. 2021 Nov 12;76(12):3286-3295.
- 7) Fischer WA 2nd, Eron JJ Jr, Holman W, et al. A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. Sci Transl Med. 2022 Jan 19;14(628):eab17430.