

ラゲブリオ[®]

「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、 又は妊娠する可能性のある女性」に関するお願い

ラゲブリオ[®] (以下、本剤) の使用に際しましては、以下の点にご留意ください。

- **妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性には投与できません。**
- この薬は動物実験で、催奇形性などが認められており、人での影響はわかりませんが、妊娠中に投与することで、胎児の形態に異常を起こす可能性があります。
- **妊娠する可能性のある女性への投与に際しては、本剤投与の必要性を十分に検討してください。投与が必要な場合の処方にあたっては、問診において別紙のチェックリストをご使用になり、患者さんが妊娠していないこと、及び妊娠している可能性がないことを必ず確認してください。**
 - ・ 前回の月経後に性交渉を行った場合は妊娠している可能性があります。避妊をしていても妊娠していないとは限りません。
 - ・ 妊娠初期の妊婦では、妊娠検査で陰性を示す場合があることにご留意ください。
 - ・ 実際に、本剤を服用した後で妊娠していたことがわかった事例があります。
- 妊娠する可能性のある女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後4日間*に性交渉を行う場合は、パートナーと共に適切な避妊を行うよう指導してください。
- 患者さんに対し、本剤投与中及び最終投与後4日間における妊娠が判明した、あるいは疑われる場合には、直ちに投与を中止して医師、看護師又は薬剤師に相談するよう指導してください。
- 本剤の投与を開始した後に患者さんが妊娠した、あるいは妊娠していることがわかった場合には、以下の安全性情報の連絡先にご連絡ください。

安全性情報の連絡先:

- 担当MRに連絡
- MSDカスタマーサポートセンター (0120-024-961) に電話

- 万が一、投与開始後に妊娠が判明した患者さんには希望に応じて、妊娠と薬情報センターでのご相談が可能です。相談申し込みの詳しい手順についてはお問い合わせください (0120-41-24-93、受付時間 月～金曜日10:00-12:00、13:00-16:00)。もしくは近隣の産婦人科医をご紹介ください。
- 患者さんの服薬状況を確認してください。
- 症状が良くなった場合でも5日間飲み切るよう指導してください。
 - ・ 万が一、薬が残ってしまった場合でも絶対に他の人に譲らないよう指導してください。
 - ・ 残った薬は保管せず、患者さん自身で廃棄又は薬剤師にお渡しするよう指導してください。
 - ・ 副作用等で中止する場合には、医師、看護師又は薬剤師に相談するように指導してください。

*最終投与後の避妊期間は、個々の被験者におけるN-ヒドロキシシチジン (NHC:モルヌピラビルの主要代謝物) の半減期の最大値 (約19時間) の5倍に相当する。

非臨床での生殖発生毒性試験に関するデータを裏面に示します。

《電子添文

「2. 禁忌」、 「8. 重要な基本的注意」及び「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」より抜粋》

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[8.、9.4、9.5参照]

8. 重要な基本的注意

妊娠する可能性のある女性への投与に際しては、本剤投与の必要性を十分に検討すること。また、投与が必要な場合には、次の注意事項に留意すること。[2.2、9.4、9.5参照]

8.1 本剤投与開始前に十分な問診により患者が妊娠していないこと及び妊娠している可能性がないことを確認すること。

8.2 次の事項について、本剤投与開始前に患者に説明すること。

- ・妊娠中に本剤を服用した場合、胎児に影響を及ぼす可能性があること。
- ・本剤服用中に妊娠が判明した又は疑われる場合は、直ちに服用を中止すること。
- ・本剤服用中及び最終服用後4日間における妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに医師、薬剤師等に相談すること。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後4日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[2.2、8.、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20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、8.、9.4参照]

《生殖発生毒性試験データ》

胚・胎児発生に関する試験(ラット)¹⁾

予備試験において、妊娠ラット(各群8匹)の器官形成期(妊娠6日から17日)にラゲブリオ®の有効成分であるモルヌピラビルを0、100、200、500及び1,000mg/kg/日の用量で1日1回経口投与した。1,000mg/kg/日群(NHCの臨床曝露量の8倍^{*1}に相当)で胚・胎児致死(着床後死亡)、胎児(眼、腎臓及び中軸骨格)の奇形及び変異(頸肋及び痕跡程度の過剰肋骨)並びに胎児の発育遅延(体重の低値及び骨化遅延)が、500mg/kg/日群(NHCの臨床曝露量の3倍^{*1}に相当)で体重の低値が認められた。母動物では、1,000mg/kg/日群で体重及び体重増加量の減少、過度な体重減少による早期安楽殺、一過性の摂餌量減少が認められた。

評価試験において、妊娠ラット(各群20匹)の器官形成期にモルヌピラビルを0、100、250及び500mg/kg/日の用量で1日1回経口投与した。500mg/kg/日群(NHCの臨床曝露量の3倍^{*1}に相当)で胎児の発育遅延(体重の低値及び仙椎の椎骨数の減少)が認められた。母動物では、500mg/kg/日群で体重増加量の減少がみられた。ラットの胚・胎児発生に関する無毒性量及び母動物の一般毒性に関する無毒性量は、いずれも250mg/kg/日であった。

胚・胎児発生に関する試験(ウサギ)¹⁾

予備試験において、妊娠ウサギ(各群8匹)の器官形成期(妊娠7日から19日)にモルヌピラビルを0、60、200、500及び1,000mg/kg/日の用量で1日1回経口投与した。いずれの用量群にも発生毒性は認められなかった。母動物では、1,000mg/kg/日群で糞便量、体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。

評価試験において、妊娠ウサギ(各群19匹)の器官形成期にモルヌピラビルを0、125、400及び750mg/kg/日の用量で1日1回経口投与した。750mg/kg/日群(NHCの臨床曝露量の20倍^{*1}に相当)で胎児体重の低値が認められた。母動物では、400mg/kg/日以上群で糞便異常並びに体重増加量及び摂餌量の減少がみられた。ウサギの胚・胎児発生に関する無毒性量は400mg/kg/日、母動物の一般毒性に関する無毒性量は125mg/kg/日であった。

*1: 新型コロナウイルス感染症患者にモルヌピラビルとして1回800mgを1日2回経口投与した際の曝露量(AUC)を基に算出

胚・胎児発生に関する試験					
動物種	1群あたりの動物数	投与経路	投与期間	投与量(mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)
ラット	雌8匹	経口	妊娠6日～17日	0、100、200、500、1,000	特定せず
ラット	雌20匹	経口	妊娠6日～17日	0、100、250、500	250[胚・胎児発生毒性] 250[母動物の一般毒性]
ウサギ	雌8匹	経口	妊娠7日～19日	0、60、200、500、1,000	特定せず
ウサギ	雌19匹	経口	妊娠7日～19日	0、125、400、750	400[胚・胎児発生毒性] 125[母動物の一般毒性]

ラゲブリオ®(以下：この薬)を 服用する際の事前チェックリスト

説明者と患者さんとで、以下の項目を必ず確認してください

- ☐ 妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性はこの薬を服用できません。
この薬は動物実験で、投与した動物の胎仔に形態の異常などが認められており、人での影響はわかっていませんが、妊娠中に服用することで、胎児の形態に異常を起こす可能性があります。
- ☐ 現在、妊娠中又は妊娠している可能性がある場合には、この薬を服用できません。
少しでも可能性がある場合は、必ず医師、看護師又は薬剤師にお申し出ください。
 - ・ 前回の月経後に性交渉を行った場合は妊娠している可能性があります。避妊をしていても妊娠していないとは限りません。
 - ・ 妊娠初期の妊婦では、妊娠検査で陰性を示す場合があります。
 - ・ 実際に、この薬を服用した後で妊娠していたことがわかった事例があります。
- ☐ 妊娠する可能性のある女性は、この薬を服用中及び最終服用後4日間に性交渉を行う場合は、パートナーと共に適切な避妊を行ってください。
- ☐ この薬を服用中及び最終服用後4日間における妊娠が判明した、あるいは疑われる場合には、直ちに服用を中止して医師、看護師又は薬剤師に相談してください。
- ☐ 症状が良くなった場合でも5日間飲み切ってください。
 - ・ 万が一、薬が残ってしまった場合でも絶対に他の人に譲らないでください。
 - ・ 残った薬は保管せず、患者さん自身で廃棄又は薬剤師にお渡しください。
 - ・ 副作用等で中止する場合には、医師、看護師又は薬剤師に相談してください。

