

ラゲブリオ[®]カプセル200 mg
に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はMSD株式会社にあり
ます。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

MSD株式会社

ラゲブリオ®カプセル 200 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ラゲブリオ®カプセル200 mg	有効成分	モルヌピラビル
製造販売業者	MSD 株式会社	薬効分類	87625
提出年月		令和4年1月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
該当なし	4	骨髄抑制	5	該当なし	8
		催奇形性	6		
1.2. 有効性に関する検討事項					
該当なし					9頁

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		10
追加の医薬品安全性監視活動		
市販直後調査		10
特定使用成績調査		10
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
該当なし		12

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
通常のリスク最小化活動		13
追加のリスク最小化活動		
市販直後調査による情報提供		13
投与に際しての患者への説明と理解の実施（同意説明文書、患者ハンドブック）		13
医療従事者向け資材（ラゲブリオ®カプセル 200 mg 「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」 への投与に関するお願い）の作成と提供		14

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和4年1月31日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：東京都千代田区九段北一丁目 13 番 12 号
北の丸スクエア
氏 名：MSD 株式会社 代表取締役社長
ピーター・カイル・タトル

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2021年12月24日	薬効分類	87625
再審査期間	8年	承認番号	30300AMX00467000
国際誕生日	2021年11月4日		
販売名	ラゲブリオ®カプセル 200 mg		
有効成分	モルヌピラビル		
含量及び剤型	1 カプセル中、モルヌピラビルとして200 mg を含有		
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800 mg を1日2回、5日間経口投与する。		
効能又は効果	SARS-CoV-2による感染症		
承認条件	・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ・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		

	<p>て要請すること。</p> <p>・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。</p>
備 考	<p>本剤は、2021年12月に医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき特例承認を取得した。</p>

変更の履歴

前回提出日

令和4年1月21日

変更内容の概要：

ラゲブリオ®カプセル200mg による治療に係る同意説明文書（雛形）（添付資料2）、ラゲブリオ®カプセル200mg による治療を受ける患者さん・そのご家族の方へ（添付資料3）、ラゲブリオ®カプセル200mg 「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」 への投与に関するお願い（添付資料4） の記載整備を行った。

変更理由：

杏林製薬株式会社とのコ・プロモーションを開始するため。

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク
該当なし

重要な潜在的リスク

骨髄抑制

重要な潜在的リスクとした理由：

イヌにモルヌピラビル（MOV）を反復投与した実験において、MOVの主要代謝物であるN-ヒドロキシシチジン（NHC）の曝露量がヒトにMOV 800 mgを12時間間隔で投与したときの臨床曝露量の0.4倍以上に相当する用量で、回復性のある骨髄抑制（すべての造血系細胞に影響）が認められた。MOV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。同様の変化はマウス、ラット、ウサギ及びサルでは認められていない。

健康被験者を対象とした第I相試験（004試験）及びCOVID-19患者を対象とした第II／III相試験（001試験パート1、002試験パート1及び2）、並びに第II相試験（006試験）において、骨髄抑制に関連する有害事象の発現はまれで、発現割合は本剤群とプラセボ群で同程度であった。血液学的パラメータの変化の程度も本剤群とプラセボ群で同程度であり、好中球数及び血小板数にグレード3又はグレード4の変化は認められなかった。

しかしながら、COVID-19患者を対象とした臨床試験において、ヘモグロビン値のグレード3の変化が、001試験パート1では、本剤800 mg群で3例（6.1%）、プラセボ群で1例（2.1%）、002試験のパート2では、本剤800 mg群で1例（0.3%）、プラセボ群で3例（0.9%）に認められた。002試験パート1及び006試験では、本剤800 mg群及びプラセボ群のいずれにも変化は報告されなかった。また、COVID-19患者を対象とした臨床試験において、骨髄抑制に関連する有害事象が以下のとおり報告された。002試験パート2では、本剤800 mg群で好中球減少症及び血小板数減少各1例（0.3%）、プラセボ群で血小板数減少2例（0.5%）、免疫性血小板減少症、鉄欠乏性貧血及び白血球減少症各1例（0.3%）が認められた。001試験パート1では、本剤800 mg群で血小板数減少2例（2.8%）、貧血、二系統血球減少症及び好中球数減少各1例（1.4%）、プラセボ群で血小板減少症及び血小板数減少各1例（1.3%）が認められた。006試験では、本剤800 mg群で貧血1例（1.8%）が認められたが、プラセボ群では認められなかった。なお、002試験パート1では、本剤群及びプラセボ群のいずれにも、該当する有害事象は認められなかった。

以上より、骨髄抑制を重要な潜在的リスクとした。

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動に加え特定使用成績調査を通じて情報を収集するとともに、骨髄抑制の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「15. その他の注意」の項に動物実験でみられた所見を記載し注意を喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>ヒトへの外挿性は明らかではないが、動物（イヌのみ）で骨髄抑制が認められているため、添付文書に記載する。</p>
<p>催奇形性</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>妊娠ラットの器官形成期に MOV を投与した実験において、ヒトに MOV 800 mg を12時間間隔で投与したときの 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・胎児致死を含む発生毒性が、3倍以上に相当する用量で胎児の発育遅延が認められた。一方で、妊娠ウサギの器官形成期に MOV を投与した実験においては、ヒトに MOV 800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の臨床曝露量の18倍に相当する用量で、催奇形性及び胚・胎児致死は認められなかった。</p> <p>本剤の臨床試験では、妊娠している女性は組み入れ対象から除外されており、また、妊娠可能な女性は NHC の全身曝露期間中は避妊することとしていたことから、妊娠中の本剤の使用に関する臨床データはない。</p> <p>以上より、催奇形性を重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>妊婦に投与された場合、通常の医薬品安全性監視活動を通じて、質問票を用いて妊婦における安全性と妊娠の転帰に関する情報を収集するため。</p>

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「2. 禁忌」、「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意を喚起する。
- ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成及び提供を行う。

【選択理由】

医療従事者に対し、催奇形性に関する情報提供を行い、避妊等を含む適正使用の理解を促し、本剤の胎児への曝露のリスクを最小限にするため。

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 骨髄抑制</p> <p>【目的】 本調査では日常の診療下においてラゲブリオ®カプセル 200mg（以下、本剤）を日本人患者へ投与時の安全性を可能な限り承認後早期に確認し、検討する。なお、有効性についても副次的に確認する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：調査開始日から3年 登録期間：調査開始日から2年 目標症例数：3,000例（2年間を目処に目標症例数に達する見込みがない場合は、総合機構に相談する） 実施方法：連続登録方式</p> <p>【実施計画の根拠】 第Ⅱ／Ⅲ相試験（002試験）のパート2（第Ⅲ相パート）の中間解析における本剤の副作用発現割合は12.4%であった。仮に本邦市販後での副作用発現割合を同等と仮定した場合、2,838例の組入れにより90%の確率で330例以上に副作用が検出されるため、解析対象集団からの除外症例を考慮した目標症例数は3,000例とする。また、0.1%以上の頻度で発現する未知の副作用を95%の信頼度で少なくとも1例検出するためには3,000症例が必要であることから、安全性解析対象症例として3,000例と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・調査開始から半年に達した時点又は評価可能な症例の調査票データが約1,000例収集された時点のいずれか早い時点：可能な限り早期に安全性情報を検討し、総合機

<p>構への報告、及び医療現場への中間報告を行う。</p> <ul style="list-style-type: none">・全症例のデータ固定時：最終報告書を作成し、早期に医療機関へ安全性情報を提供するため・再審査申請時：最終報告書を作成・提出するため。 <p>【当該医薬品安全性監視計画の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <ul style="list-style-type: none">・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討する。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
投与に際しての患者への説明と理解の実施（同意説明文書、患者ハンドブック）	
	<p>【目的】</p> <p>患者又は代諾者に対して、本剤に関する以下の事項について十分に説明し、同意を取得した後に本剤を投与することを目的として情報提供する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の特例承認の位置づけ、本剤の投与方法、有効性及び安全性情報 ・本剤を投与する際に注意すべき事項等の情報 <p>【具体的な方法】</p> <p>以下の資材を医療従事者向け企業ホームページに掲載するとともに本剤納入先に提供し、資材の活用を依頼する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ラゲブリオ®カプセル 200mg による治療に係る同意説明文書（雛形） ・ラゲブリオ®カプセル 200mg による治療を受ける患者さん・そのご家族の方へ <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる処置】</p> <p>第Ⅱ／Ⅲ相試験パート2（第Ⅲ相パート）治験総括報告書作成時、安全性定期報告時及び再審査時に確認する。本結果に基づき、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断された場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>【実施状況及び得られた結果の評価、又は総合機構への報告を行う節目となる予定の時期及び根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・第Ⅱ／Ⅲ相試験パート2（第Ⅲ相パート）治験総括報告書作成時 ・安全性定期報告時 ・再審査申請時

医療従事者向け資材（ラゲブリオ®カプセル 200 mg 「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」への投与に関するお願い）の作成と提供

【安全性検討事項】

催奇形性

【目的】

本剤の処方又は投薬を行う医療従事者に対して、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与しないよう注意喚起するとともに、問診時に妊娠可能な女性への本剤投与に際し考慮すべき安全性に関する情報を患者と共に確認するチェックシートを提供し、適正使用を推進する。

【具体的な方法】

医療従事者向け資材を作成するとともに本剤納入先に提供する。

・ラゲブリオ®カプセル 200mg 「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」への投与に関するお願い
企業ホームページに掲載する。

【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる処置】

安全性定期報告時に妊婦へ投与されていないことを確認する。確認の結果として、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断された場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。

【報告の予定時期】

安全性定期報告時

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から6ヵ月後	実施中	調査終了から2ヵ月以内
特定使用成績調査	目標症例数： 3,000例	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・調査開始から半年に達した時点又は評価可能な症例の調査票データが約1,000例収集された時点のいずれか早い時点 ・全症例のデータ固定時 ・再審査申請時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・最終報告書は全症例のデータ固定後の安全性定期報告時に含める ・再審査申請時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・ 試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	実施中
投与に際しての患者への説明と理解の実施（同意説明文書、患者ハンドブック）	<ul style="list-style-type: none"> ・ 第Ⅱ／Ⅲ相試験パート2（第Ⅲ相パート）治験総括報告書作成時 ・ 安全性定期報告時 ・ 再審査申請時 	実施中
医療従事者向け資材（ラゲブリオ®カプセル 200mg 「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」への投与に関するお願い）の作成と提供	安全性定期報告時	実施中