

承認条件に係る評価報告書

令和 5 年 4 月 19 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
[承認取得者] MSD 株式会社
[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]

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。

(下線部：今回評価対象となる承認条件)

[承認年月日] 令和 3 年 12 月 24 日

[再審査期間] 令和 11 年 12 月 23 日まで

[評価担当部] 新薬審査第四部

[目 次]

I. 品目

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における評価の概要.....	1
1. 経緯等.....	1
2. 品質に関する資料及び機構における評価の概略.....	1
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における評価の概略.....	1
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における評価の概略.....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における評価の概略.....	17
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における評価の概略.....	24
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における評価の概略.....	33
III. 総合評価.....	52

[略語等一覧]

別記のとおり。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における評価の概要

1. 経緯等

N-ヒドロキシシチジン（NHC）のプロドラッグであるモルヌピラビル（以下、「本薬」）を有効成分とするラゲブリオカプセル 200 mg（以下、「本剤」）は、SARS-CoV-2 による感染症を効能又は効果として、2021 年 12 月 24 日に医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づき承認された特例承認品目である。また、医薬品医療機器等法施行規則（昭和 36 年厚生省令第 1 号）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 カ月とされ、今般、品質、有効性及び安全性に係る資料が提出された。

2. 品質に関する資料及び機構における評価の概略

別途、医療用医薬品（10）その他の医薬品に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が行われ、機構において審査中であるが、品質上の大きな問題は認められていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における評価の概略

本薬の薬理作用について、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 作用機序

3.1.1.1 NHC の細胞内取込み及びリン酸化（CTD 4.2.1.1：PD012 試験）

各種細胞株（293T、Vero、A549、Calu-1 及び Huh-7.5 細胞）、末梢血単核球（ヒト、イヌ及びラット）又はヒト気管支上皮細胞を NHC 存在下で培養¹⁾ した際の、細胞内の NHC リン酸化体（一リン酸化体、二リン酸化体及び三リン酸化体）濃度を測定した。その結果、いずれの細胞株においても、細胞内に NHC リン酸化体（一リン酸化体、二リン酸化体及び三リン酸化体）が検出され、細胞内の NHC 三リン酸化体（NHC-TP）濃度は NHC 一リン酸化体及び NHC 二リン酸化体濃度よりも高かった。

3.1.1.2 SARS-CoV-2 RNA の変異誘発について（Nat Struct Mol Biol 2021; 28: 740-6）

SARS-CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼと二本鎖 RNA を用いて、NHC-TP の SARS-CoV-2 RNA への取込みを検討した。その結果、NHC-TP が SARS-CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの基質として、CTP 又は UTP の代わりに RNA に取り込まれたが、その後の RNA 伸長は妨げなかった。また、NHC が組み込まれた鋳型 RNA を用い SARS-CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼにより生成された RNA の塩基配列を解析した結果、鋳型 RNA で NHC が組み込まれた部位には、グアニン又はアデニンがランダムに組み込まれており、RNA の塩基配列の変異が認められた。

¹⁾ 各種細胞株（293T、Vero、A549、Calu-1 及び Huh-7.5 細胞）は NHC（2 又は 20 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下で、末梢血単核球（ヒト、イヌ又はラット）は NHC（0.2、2 又は 20 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下で、1～30 時間培養された。ヒト気管支上皮細胞は NHC（1 又は 10 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下で 1～24 時間気液界面培養された。

3.1.1.3 ウイルス RNA の変異増加とウイルス増殖阻害作用 (J Virol 2019; 93: e01348-19、CTD 5.3.5.3 : 07X2GY)

NHC による抗ウイルス活性が確認されたコロナウイルスである MHV (組換え野生型 MHV-A59) を感染させた DBT 細胞を用い、細胞内又は培養上清中の MHV RNA 量、培養上清中のウイルス感染価 (PFU/mL) 及び MHV RNA の塩基配列を解析した。その結果、NHC 非曝露と比較して NHC 曝露により RNA 量及びウイルス感染価の減少並びにグアニンからアデニン又はシトシンからウラシルへの変異の増加が認められた。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MK-4482-002 試験) の第Ⅲ相パートの被験者²⁾ (本薬群 : 205 例、プラセボ群 : 233 例) において、ベースライン (治験薬投与前) に対する投与終了時点の SARS-CoV-2 の RNA 塩基の平均変異頻度³⁾ を検討したところ、プラセボ群で 2.9、本薬群で 7.3 であった。また、プリン塩基間 (グアニン及びアデニン) 及びピリミジン塩基間 (シトシン及びウラシル) の平均変異数は本薬群で 1.7 ~ 6.6、プラセボ群で 0.2 ~ 2.4 と本薬群で多かった。さらに、本薬群において、プリン塩基とピリミジン塩基間での平均変異数 (0.1 ~ 1.2) は、プリン塩基間及びピリミジン塩基間の平均変異数 (1.7 ~ 6.6) と比較して少なかった。治療薬投与前に感染性ウイルスが検出された被験者 (本薬群 : 96 例、プラセボ群 : 97 例) のうち、無作為化 4 日目及び投与終了時点で感染性ウイルスが検出された被験者は、本薬群では認められず、プラセボ群では無作為化 4 日目で 20.8% (20/96 例)、投与終了時点で 2.2% (2/89 例) に認められた。

3.1.2 *in vitro* 抗ウイルス活性

3.1.2.1 SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1 : PD007~008 試験)

SARS-CoV-2 の臨床分離株又はレポーター遺伝子が挿入された SARS-CoV-2 を感染させた Vero E6 細胞を用いて、細胞変性を指標とした検討又はレポーターアッセイによる検討により、NHC の抗ウイルス活性が測定された。その結果、NHC の抗ウイルス活性 (EC₅₀) は 0.78 ~ 2.03 µmol/L であり、いずれも 50%細胞毒性濃度 (CC₅₀、>20 ~ >100 µmol/L) よりも低値であった。

3.1.2.2 変異株に対する抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1 : PD010、014~015 試験)

SARS-CoV-2 の変異株の臨床分離株を感染させた Vero E6 細胞を用いて、細胞変性を指標として NHC の抗ウイルス活性が検討され、結果は表 1 のとおりであった。

²⁾ 投与前及び無作為化 5~7 日目までに採取した鼻咽頭ぬぐい検体中の塩基配列結果が得られた被験者

³⁾ ベースラインからの SARS-CoV-2 RNA 塩基変異数 (10,000 塩基あたり) を算出。

表1 *in vitro* における変異株に対する NHC の抗ウイルス活性

ウイルス株	ウイルス系統	抗ウイルス活性 [EC ₅₀ (μmol/L)]	
		NHC	レムデシビル
hCoV-19/USA/CA_CDC_5574/2020	B.1.1.7 (alpha 株)	1.59	0.91
hCoV-19/South Africa/KRISP-EC-K005321/2020	B.1.351 (beta 株)	1.77	0.96
hCoV-19/Japan/TY7-501/2021	P.1 (gamma 株)	1.32	0.59
hCoV-19/USA/PHC658/2021	B.1.617.2 (delta 株)	1.68	1.08
hCoV-19/USA/NY-MSHSPSPV29995/2021	B.1.617.2 (delta 株)	1.10	—
hCoV-19/USA/GA-EHC-2811C/2021	B.1.1.529/BA.1 (omicron 株)	1.06、1.12	—
SARS-CoV-2/human/USA/HI-CDC-4359259-001/2021	B.1.1.529/BA.1.1 (omicron 株)	1.86、3.35	—
hCoV-19/Peru/un-CDC-2-4069945/2021	C.37 (lambda 株)	0.92、0.98	—
hCoV-19/USA/WI-UW-4340/2021	B.1.621 (mu 株)	1.05、1.94	—

試験毎の個別値

—：検討されていない

3.1.2.3 変異株に対する抗ウイルス活性

SARS-CoV-2 の変異株の臨床分離株を感染させた Vero E6 細胞、Vero E6/TMPRSS2 及び Vero-TMPRSS2-ACE2 細胞を用いて、細胞変性を指標として NHC の抗ウイルス活性が検討され、結果は表 2 のとおりであった。

表2 *in vitro* における変異株に対する NHC の抗ウイルス活性

ウイルス株	ウイルス系統	抗ウイルス活性 [EC ₅₀ (μmol/L)]	
		NHC	レムデシビル
hCoV-19/USA/COCDPHE-2102544747/2021	B.1.1.529/BA.2 (omicron 株)	2.5、3.4	1.10、1.42
hCoV-19/USA/MDHP30386/2022	B.1.1.529/BA.4 (omicron 株)	1.15、1.40、5.2、5.5	—
hCoV-19/USA/MDHP30386/2022	B.1.1.529/BA.4 (omicron 株)	0.28、0.34	2.82、3.35
hCoV-19/USA/COR-22-063113/2022	B.1.1.529/BA.5 (omicron 株)	0.40、0.47、0.63、0.71	5.18、5.46、>10.00、>10.00
hCoV-19/USA/NY-CUIMCNP-11918/2022	B.1.1.529/BA.4.6 (omicron 株)	0.40、0.58、0.72	—
hCoV-19/USA/NY-CUIMCNP-12591/2022	B.1.1.529/BQ.1.1 (omicron 株)	0.70、0.70、0.88	—
SARS-CoV-2/human/USA/NP13186.1/2022	B.1.1.529/XBB.1 (omicron 株)	0.50、0.59、0.64	—
hCoV-19/USA/NY-CUIMCNP-13300/2022	B.1.1.529/XBB.1.5 (omicron 株)	0.45、0.67	—

試験毎の個別値

—：検討されていない

3.1.3 耐性プロファイル

3.1.3.1 NSP12 にアミノ酸変異を有する SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1 : PD011 試験)

MHV 又は SARS-CoV-2 においてレムデシビルの曝露後に認められた NSP12 における各アミノ酸変異⁴⁾を有する SARS-CoV-2 のレプリコン RNA⁵⁾を HEK293T 細胞に導入し、レポーター活性を指標として NHC の抗ウイルス活性が検討され、結果は表 3 のとおりであった。

⁴⁾ mBio 2018;9: e00221-18、Clin Infect Dis 2021; 73: e1762-e1765 等。MHV において認められた F476L 及び V553L のアミノ酸変異は SARS-CoV では F480L 及び V557L に相応すると判断された。

⁵⁾ SARS-CoV-2 の構造タンパク質である S タンパク質、E タンパク質及び M タンパク質をコードする配列を欠損させレポーター遺伝子等を導入した SARS-CoV-2 (Wuhan-Hu-1 株) 由来のウイルス RNA。感染性ウイルスは産生しないが、自己複製能を有し、種々の細胞で複製することや RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを不活化した場合に複製されないことが確認されている (Proc Natl Acad Sci U S A 2021; 118: e2025866118)。

表3 NSP12 にアミノ酸変異を有する SARS-CoV-2 のレプリコン RNA に対する NHC の抗ウイルス活性

対象タンパク質	アミノ酸変異	抗ウイルス活性 [EC ₅₀ (nmol/L)]		
		NHC ^{a)}		レムデシビル
NSP12	なし	822	897	15.7
	F480L	1,080	1,030	39.3
	D484Y	1,290	1,310	25.6
	V557L	369	437	27.8
	E802A	1,050	956	17.8
	E802D	616	648	37.4
	F480L、V557L	231	241	26.1

平均値

a) NHC のロット毎の平均値

3.1.4 *in vivo* 抗ウイルス活性

3.1.4.1 ヒト肺組織移植マウスにおける SARS-CoV-2 感染時の本薬の治療及び予防効果 (Nature 2021; 591: 451-7)

マウス（各群雌雄計 8 例）にヒト肺組織を移植し、移植されたヒト肺組織に SARS-CoV-2 臨床分離株（USA-WA1/2020）を接種した。ウイルス接種 12 時間前、24 時間後又は 48 時間後から、本薬 500 mg/kg 又は溶媒⁶⁾を 1 日 2 回 2 日間経口投与したとき、肺組織内ウイルス量（PFU/g）⁷⁾は、溶媒群と比較して本薬群でそれぞれ 5.5、4.4 又は 1.5 log 減少した。

3.1.4.2 SARS-CoV-2 感染動物における本薬の治療、伝播阻止及び予防効果 (Nat Microbiol 2021; 6: 11-8、Nat Commun 2021; 12: 2295)

SARS-CoV-2 臨床分離株（USA-WA1/2020）を鼻腔内接種（フェレット： 1.0×10^5 PFU、ハムスター： 5.0×10^2 TCID₅₀）した動物を用いて、本薬経口投与時の治療、伝播阻止及び予防効果が検討され、その結果は表 4 のとおりであった。

⁶⁾ 10%ポリエチレングリコール及び 2.5%PEG-40 ヒマシ油を含む水

⁷⁾ ウイルス接種前に本薬又は溶媒の投与を開始した場合、ウイルス接種 48 時間後の肺組織内ウイルス量が評価された。ウイルス接種後に本薬又は溶媒の投与を開始した場合、本薬又は溶媒投与 48 時間後の肺組織内ウイルス量が評価された。

表4 SARS-CoV-2 感染動物における本薬の治療、伝播阻止及び予防効果

動物種	例数	被験薬の投与方法等	結果の概要
フェレット	各群 雌 3 例	ウイルス接種 12 時間後から本薬 5、15 mg/kg 若しくは溶媒（1%メチルセルロース）を 1 日 2 回 3.5 日間（計 7 回）又は接種 36 時間後から本薬 15 mg/kg を 1 日 2 回 2.5 日間（計 5 回）経口投与	ウイルス量（鼻甲介、ウイルス接種 4 日後）： 本薬群はいずれも検出限界 ^{a)} 未満であり、溶媒群は 2.81×10^3 PFU/mL であった。
フェレット	感染： 各群雌 3 例 非感染： 雌 6 例 ^{b)}	感染フェレット： ウイルス接種 12 時間後から本薬 5 mg/kg 又は溶媒（1%メチルセルロース）を 1 日 2 回 3.5 日間（計 7 回）経口投与 非感染フェレット： 被験薬投与なし [ウイルス接種 30 時間後の感染フェレットと 3.75 日間（感染フェレットのウイルス接種 30 時間後～4 日目まで）同居させた後に隔離し、個体毎に 4 日間飼育]	<ウイルス量（鼻甲介）> 感染フェレット [ウイルス接種 4 日目（被験薬投与完了後）]： 本薬群では検出限界 ^{a)} 未満、溶媒群では 1.86×10^5 PFU/mL であった。 非感染フェレット（感染フェレットから隔離後 4 日目）： 本薬群の感染フェレットと同居したフェレットでは検出限界 ^{a)} 未満、溶媒群の感染フェレットと同居したフェレットでは 5.09×10^5 PFU/mL であった。 <ウイルス RNA コピー数（鼻甲介）> 感染フェレット [ウイルス接種 4 日目（被験薬投与完了後）]： 本薬群では 5.85×10^4 copies/g、溶媒群では 8.34×10^6 copies/g であった。 非感染フェレット（感染フェレットから隔離後 4 日目）： 本薬群の感染フェレットと同居したフェレットでは検出限界 ^{a)} 未満、溶媒群の感染フェレットと同居したフェレットでは 1.47×10^7 copies/g であった。
ハムスター	各群 雌雄 計 6 例	ウイルス接種 12 時間前、2 時間前及びウイルス接種後 12 時間毎にウイルス接種 84 時間後まで本薬 250 mg/kg 又は溶媒 ^{d)} を 1 日 2 回経口投与	肺組織ウイルス量（TCID ₅₀ /g 組織、ウイルス接種 4 日後）： 溶媒群と比較して本薬群は 2 log 減少した。

a) 検出限界：10 PFU

b) 感染フェレット 1 例につき非感染フェレット 2 例を接触

c) 検出限界：1 copy

d) 10%ポリエチレングリコール、2.5%PEG-40 ヒマシ油を含む水溶液

3.1.5 他の抗ウイルス薬等との併用効果（CTD 4.2.1.4：PD005 試験）

SARS-CoV-2 を感染させた Vero E6 細胞を用いて、細胞変性を指標として算出した EC₅₀ により、NHC とラミブジン、アバカビル、エムトリシタビン、ヒドロキシクロロキン、ネルフィナビル、レムデシビル、リバビリン、ソホスブビル又はテノホビルを併用したときの併用効果が検討された。その結果、いずれの場合においても、相乗効果又は拮抗作用⁸⁾は認められなかった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 ヒト組織由来株化細胞に対する細胞毒性（CTD 4.2.1.1：PD009 試験）

EKVX 細胞（肺線癌由来）、SF268 細胞（神経膠芽腫由来）、CCD1072SK 細胞（正常包皮線維芽細胞由来）、HeLa 細胞（子宮頸部腺癌由来）、CEM-SS 細胞（T リンパ芽球由来）、U87MG 細胞（神経膠芽腫由来）、MRC5 細胞（胎児肺線維芽細胞由来）、A549 細胞（肺癌由来）、SKNAS 細胞（神経芽細胞腫由来）及び Huh7 細胞（肝癌由来）に対する本薬（0.32～100 μmol/L）及び NHC（0.32～100 μmol/L）の細胞毒性が ATP 発光測定法により評価され、CC₅₀ は 88.5～100 μmol/L 超であった。

3.2.2 ミトコンドリア機能に及ぼす影響（Antimicrob Agents Chemother 2020; 64: e01719-19）

NHC-TP 及び CTP のミトコンドリア DNA 依存性 RNA ポリメラーゼによるミトコンドリア RNA への取込みについて、ミトコンドリア RNA の 50%が RNA 鎖を伸長するのに必要なヌクレオチド三リン酸化体の濃度（K_{1/2} 値）に基づき評価された。その結果、NHC-TP のミトコンドリア RNA への取込み効率は、

⁸⁾ Bliss の独立モデルが用いられ、Δ Bliss（Bliss モデルに基づく期待活性値と実測値との差）の平均値を誤差で除した Δ Bliss の z スコアが >3 又は <3 の場合に相乗又は拮抗作用と定義した。

CTP と比較して約 740 倍低かった。PC-3 細胞を用いて、核 DNA がコードする SDH-A 及びミトコンドリア DNA がコードする COX-1 のタンパク質発現への NHC (0.8~400 µmol/L) の影響が検討された結果、タンパク質発現に対する NHC の IC₅₀ はそれぞれ 16.7 及び 6.2 µmol/L であった。HepG2 及び CEM 細胞に NHC (HepG2 細胞 : 10、100 µmol/L、CEM 細胞 : 10、30 µmol/L) を 14 日間曝露し、ミトコンドリア DNA コピー数の相対値⁹⁾ 及び乳酸産生量を指標とした NHC のミトコンドリア毒性が検討され、NHC 曝露の有無で差は認められなかった。

3.2.3 ヒト赤血球系及び骨髄系前駆細胞の増殖に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.1 : PD006 試験)

本薬 (0.5~50 µmol/L) の赤血球系及び骨髄系前駆細胞の増殖に及ぼす影響が、正常ヒト骨髄細胞を用いてコロニー形成アッセイ法により検討され、赤血球系及び骨髄系前駆細胞の増殖に対する本薬の IC₅₀ は、それぞれ 24.9 及び 7.7 µmol/L であった。

3.2.4 各種受容体、イオンチャネル及び酵素に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2 : PD004 試験)

In vitro において、108 種類の受容体、イオンチャネル及び酵素に対する本薬 (10 µmol/L) 及び NHC (10 µmol/L) の影響が検討され、COX-2 に対して 50%以上の阻害活性が認められた。COX-2 に対する本薬及び NHC の阻害活性が検討され、IC₅₀ はそれぞれ 6.33 及び 15.1 µmol/L であった。ヒトへ本薬を臨床用量で投与した場合の本薬及び NHC 血漿中曝露量 (C_{max} : 0.026 µmol/L¹⁰⁾ 及び 10.8 µmol/L¹¹⁾) と比較した場合の濃度比は約 243 倍及び約 1.5 倍であった。承認取得者は、非臨床安全性薬理試験及び反復投与毒性試験成績 (3.3 及び 5.2 参照) において COX-2 阻害に関連した影響は認められず、臨床上の懸念となる可能性は低いと説明している。

3.2.5 ヒト DNA ポリメラーゼに及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2 : PD013 試験)

dNTP 存在下におけるヒト DNA ポリメラーゼ α、β 及び γ に対する NHC 三リン酸化の阻害活性が検討され、IC₅₀¹²⁾ はいずれも 1,000 µmol/L 超であった。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に対する影響 (CTD 4.2.1.3 : TT-7812 試験)

SD ラット (各群雄 10 例) に本薬 50、150 及び 500 mg/kg を単回経口投与したときの、一般症状及び神経行動学的機能に対する本薬の影響が、Irwin 変法及び機能観察総合評価 (FOB) 法により検討され、本薬投与の影響は認められなかった。

⁹⁾ ミトコンドリア DNA コピー数/核 DNA コピー数比から算出

¹⁰⁾ 外国人健康成人 (MK-4482-004 試験) に本薬 800 mg を 1 日 2 回 6 日間 (6 日目の投与は 1 回のみ) 反復経口投与したときの場合の血漿中本薬曝露量

¹¹⁾ 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曝露量

¹²⁾ 生理的細胞内濃度よりも低濃度の dNTP 存在下におけるヒト DNA ポリメラーゼ α、β 及び γ に対する NHC-TP の阻害活性の検討において得られた K_i 値及び K_m 値と、生理的細胞内濃度の dCTP 濃度 (S 値) を用いて次式より算出 : IC₅₀ = K_i (1 + [S] / K_m)

3.3.2 心血管系に対する影響

3.3.2.1 *in vitro* 試験

3.3.2.1.1 hERG カリウム電流及び心臓イオンチャネルに対する影響 (CTD 4.2.1.2 : PD003 試験、CTD 4.2.1.3 : TT-7807、TT-9400 試験)

hERG チャネルを発現させた HEK293 細胞を用いて、パッチクランプ法により本薬及び NHC の hERG イオン電流に対する影響が検討された。本薬 30 $\mu\text{mol/L}$ における hERG イオン電流抑制率は 17.5%、hERG イオン電流抑制に対する IC_{50} は 30 $\mu\text{mol/L}$ 超であり、ヒトにおける本薬を臨床用量にて投与したときの血漿中本薬曝露量 (C_{max} : 0.026 $\mu\text{mol/L}$)¹⁰⁾ と比較した場合の濃度比は 1,000 倍超であった。また、NHC 30、100 及び 300 $\mu\text{mol/L}$ における hERG イオン電流抑制率はそれぞれ 4.1、3.0 及び 1.8%、hERG チャネル電流抑制に対する IC_{50} は 300 $\mu\text{mol/L}$ 超であり、ヒトにおける本薬を臨床用量にて投与したときの血漿中 NHC 曝露量 (C_{max} : 10.8 $\mu\text{mol/L}$)¹¹⁾ と比較した場合の濃度比は約 28 倍超であった。

心臓イオンチャネル (Cav1.2、HCN4、hERG、KCNQ1/minK、Kir2.1、Kv1.5、Kv4.3/KChIP2 及び Nav1.5) のイオン電流に対する NHC (10 $\mu\text{mol/L}$) の影響がパッチクランプ法により評価され、いずれのイオン電流に対しても 50%以上の阻害作用は認められなかった。

3.3.2.2 *in vivo* 試験 (CTD 4.2.1.3 : TT-7811、TT-5603 試験)

覚醒下のビーグル犬 (雄 4 例) に本薬 2、6 及び 17 mg/kg を単回経口投与した後、心拍数、血圧及び心電図 (RR、PR、QRS、QT 間隔) への影響がテレメトリー法により検討され、本薬投与の影響は認められなかった。さらに、覚醒下のビーグル犬 (雄 4 例) に本薬 50 mg/kg を単回経口投与した後、心拍数、血圧及び心電図 (RR、PR、QRS、QT 間隔) への影響がテレメトリー法により検討され、本薬投与の影響は認められなかった。

3.3.3 呼吸系に対する影響 (CTD 4.2.1.3 : TT-7813 試験)

SD ラット (各群雄 6 例) に本薬 50、150 及び 500 mg/kg を単回投与した後、呼吸数、一回換気量、及び分時換気量に対する影響が検討され、本薬投与の影響は認められなかった。

3.R 機構における評価の概略

3.R.1 SARS-CoV-2 に対する本薬の抗ウイルス活性について

承認取得者は、SARS-CoV-2 に対する本薬の抗ウイルス活性について、以下のように説明している。

本薬は生体内でエステラーゼにより加水分解され NHC となり、細胞内で NHC-TP にリン酸化され、NHC-TP が CTP 又は UTP に代わり RNA 依存性 RNA ポリメラーゼにより SARS-CoV-2 の RNA に取り込まれることで、新たに合成されるウイルスゲノムの変異が増加し、ウイルス増殖が阻害される (3.1.1 参照)。

また、SARS-CoV-2 に対する *in vitro* での本薬の抗ウイルス活性の検討で、従来株、alpha 株、beta 株、gamma 株、delta 株、omicron 株 (BA.1、BA.1.1、BA.2、BA.4、BA.4.6、BA.5、BQ.1.1、XBB.1 及び XBB.1.5 系統)、lambda 及び mu 株に対して、NHC は同程度の抗ウイルス活性が示されている (3.1.2.3 参照)。

機構は、以下のように考える。

本薬の SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性に係る承認取得者の説明は受入れ可能と考える。ただし、新規変異株に対する本薬の抗ウイルス活性に関する情報は、有効性に関する重要な情報であることから、

引き続き情報を収集し、新たな知見が得られた場合には適切に対応する必要がある。

3.R.2 SARS-CoV-2 の本薬に対する耐性について

承認取得者は、SARS-CoV-2 の本薬に対する耐性プロファイルについて、以下のように説明している。

SARS-CoV-2 の *in vitro* 耐性誘導試験において、NHC (0.51～4.65 µmol/L) 存在下で SARS-CoV-2 臨床分離株 (USA-WA1/2020 株) を感染させた Vero E6 細胞を 30 代継代した。その結果、30 継代目では継代前と比較し、ウイルスゲノム全体でアミノ酸変異数の増加が認められたものの、30 継代目の NHC に対する感受性 (EC₅₀) は継代前の 2 倍未満の変化であり、継代による感受性変化は認められなかった。

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MK-4482-001 試験) 及び国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MK-4482-002 試験) における本薬群及びプラセボ群の被験者¹³⁾ の検体 (治験薬投与前及び投与後) を用いて、NHC の抗ウイルス作用に影響を及ぼす可能性がある SARS-CoV-2 RNA の複製に関与する NSP7～10 及び NSP12～14 のアミノ酸配列を解析した。その結果、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (002 試験) の被験者の検体において、本薬投与によるアミノ酸変異が認められた (表 5)。

表 5 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MK-4482-002 試験) で本薬投与により認められた NSP のアミノ酸変異 (鼻咽頭ぬぐい検体)

対象タンパク質	アミノ酸変異
NSP7	V66I ^{a)} 、A80V ^{a)}
NSP10	T49I ^{a)}
NSP12	T141I ^{a)} 、A526V ^{a)} 、V557I ^{a)} 、T739I ^{b)}
NSP13	H290Y ^{a)} 、E341D ^{a)} 、P419S ^{a)} 、A446T ^{a)} 、A568S ^{a)} 、A568V ^{a)}
NSP14	A320T ^{a)} 、A320V ^{a)} 、V466I ^{a)} 、A220S ^{b)} 、A220T ^{a) b)} 、A220V ^{a) b)} 、S503L ^{b)} 、S503P ^{b)}

a) 第Ⅱ相パート又は第Ⅲ相パートにおいて、治験薬投与後にプラセボ群では確認されず本薬群で 2 例以上の被験者に認められたアミノ酸変異であり 5%以上のアレル頻度で認められたもの。

b) 第Ⅱ相パートの中間解析時において、治験薬投与後に本薬群で 3 例以上の被験者に認められたアミノ酸変異であり 5%以上のアレル頻度で認められたもの。

In vitro 耐性誘導試験において複数回の培養で NSP12 (RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ)、NSP13 (ヘリカーゼ) 及び NSP14 (エキソヌクレアーゼ) のアミノ酸変異が確認されたことから、表 5 に示す NSP12、NSP13 及び NSP14 のアミノ酸変異を対象として各アミノ酸変異に対する *in vitro* 感受性試験を実施した。各アミノ酸変異を有する SARS-CoV-2 レプリコン RNA¹⁴⁾ を HEK293T 細胞に導入し、レポーター活性を指標として NHC の抗ウイルス活性を検討した結果、各アミノ酸変異を有するレプリコン RNA では、NHC に対する感受性 (EC₅₀) は SARS-CoV-2 (Wuhan-Hu-1 株) レプリコン RNA と比較し 1.6 倍未満の変化であり、抗ウイルス活性は保持されていた。

以上より、NHC に対する感受性を低下させる SARS-CoV-2 の特定のアミノ酸変異は、現時点では確認されていない。

機構は、以下のように考える。

現時点では、NHC に対する感受性を低下させる特定のアミノ酸変異は確認されていないが、耐性変異

¹³⁾ 投与開始前及び投与後に採取した鼻咽頭ぬぐい検体中の塩基配列結果が得られた被験者。海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MK-4482-001 試験) の本薬群 72 例及びプラセボ群 24 例、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MK-4482-002 試験) 第Ⅱ相パートの本薬群 103 例及びプラセボ群 36 例、第Ⅲ相パートの本薬群 216 例及びプラセボ群 240 例。

¹⁴⁾ SARS-CoV-2 の構造タンパク質である S タンパク質、E タンパク質及び M タンパク質をコードする配列を欠損させレポーター遺伝子等を導入した SARS-CoV-2 (Wuhan-Hu-1 株) 由来のウイルス RNA。感染性ウイルスは産生しないが、自己複製能を有し、種々の細胞で複製することや RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを不活化した場合に複製されることが確認されている (Proc Natl Acad Sci U S A 2021; 118: e2025866118)。

の発現の有無は本薬の有効性に関する重要な情報であることから、本薬に対する耐性に関する情報は引き続き収集し、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ことが重要である。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における評価の概略

ラット、マウス、イヌ、サル及びフェレットに本薬（ ^{14}C 標識体又は非標識体）又は主要代謝物 NHC を投与したときの PK が検討された。また、ヒト又は動物の生体試料を用いて、本薬及び NHC の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、薬物トランスポーター等に関する検討が行われた。

血漿中の本薬、主要代謝物 NHC、薬理活性体 NHC-TP 濃度は、LC-MS/MS 法（定量下限：本薬 1.0～10 ng/mL、NHC 5～20 ng/mL、NHC-TP 5 ng/mL）を用いて測定された。組織分布評価における本薬、NHC 及び NHC-TP の濃度は、LC-MS/MS 法により測定された（定量下限：約 17 ng/g 組織）。

なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与（CTD 4.2.2.2：PK001～008、081 試験）

マウス、ラット、イヌ、サル及びフェレットに本薬又は NHC を単回投与（経口、静脈内又は腹腔内）したときの PK パラメータ（本薬又は NHC）は表 6 のとおりであった。

表 6 本薬又は NHC を単回投与（経口、静脈内又は腹腔内）したときの本薬又は NHC の PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	投与 経路	性、例数	摂餌	測定 対象 ^{a)}	C _{max} (μmol/L)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (μmol·h/L)	t _{1/2} (h)	BA (%)
マウス	本薬 32	腹腔内	雌 3/時点	規定 なし	NHC	46.6	0 25	35.1	3.0	—
	本薬 64	経口	雌 3/時点	規定 なし	NHC	30.8	0 5	31.3	1.45	—
	本薬 130	経口	雌 3/時点	規定 なし	NHC	22.6	0 5	48.1	1.93	—
	本薬 190	経口	雌 3/時点	規定 なし	NHC	52.0	0 5	77.8	4.26	—
	本薬 635	経口	雌 3/時点	規定 なし	NHC	187.4	0 5	277.5	8.2	—
ラット	本薬 32	静脈内	雄 4	非絶食	NHC	72.6±3.2	0.08±0.0	37.0±3.0	1.1±0.1	—
	本薬 32	経口	雄 4	非絶食	NHC	4.4±1.1	1.8±0.5	12.8±1.8	2.8±1.0	—
	本薬 95	経口	雄 4	非絶食	NHC	16.4±2.2	1.5±0.6	64.0±5.4	4.0±0.8	—
	本薬 320	経口	雄 4	非絶食	NHC	98.5±28.5	1.0±0.0	280.0±40.5	3.1±0.2	—
	NHC 10	静脈内	雄 3	絶食	NHC	—	—	14.0±2.2	3.5±0.2	—
	本薬 30	経口	雄 3	絶食	NHC	16.7±10.6	0.7±0.3	22.0±15.5	—	52.3±36.6
イヌ	NHC 8	静脈	雄 4	非絶食	NHC	50.7±2.0	0.08±0.0	34.6±4.0	27.0±7.0	—
	本薬 30	経口	雄 4	非絶食	本薬 NHC	3.0±0.5 22.7±5.1	0.6±0.3 1.0±0.0	4.3±0.7 78.5±9.5	0.7±0.2 9.2±2.8	— 77.0±0.5
	本薬 100	経口	雄 4	非絶食	本薬 NHC	9.5±2.9 109.4±10.2	0.6±0.3 1.8±0.5	8.4±9.7 475.0±39.3	0.7±0.8 6.1±0.5	— 128.0±1.0
	本薬 300	経口	雄 4	非絶食	本薬 NHC	42.0±15.2 166.3±22.2	0.7±0.4 2.0±0.0	63.1±8.1 905.4±86.4	1.1±0.7 5.6±1.0	— 89.0±3.0
	NHC 80	経口	雌雄各 4	非絶食	NHC	127.7±22.9	1.1±0.4	517.7±44.2	7.0±2.0	—
	NHC 100	経口	雄 4 雌 4 雄 4 雌 4	絶食 非絶食	NHC NHC	2.95 ^{b)} 3.92 ^{b)} 3.31 ^{b)} 3.31 ^{b)}	1.5 ^{b)} 0.63 ^{b)} 0.75 ^{b)} 0.88 ^{b)}	6.11 ^{b)} 7.93 ^{b)} 5.9 ^{b)} 7.3 ^{b)}	0.950 ^{b)} 0.803 ^{b)} 0.75 ^{b)} 0.88 ^{b)}	— — — —
サル	本薬 100	静脈	雌雄各 4	非絶食	本薬 NHC	26.3±10.2 405±50.1	0.083±0.0 0.083±0.0	3.7±1.5 246.4±32.6	0.11±0.07 11.1±10.1	— —
	本薬 300	経口	雌雄各 4	非絶食	本薬 NHC	0.02±0.03 91.5±63.6	0.22±0.36 1.4±0.7	0.018±0.03 277.6±125.4	0.2±0.3 4.4±2.2	— 38±18
	本薬 1,000	経口	雌雄各 4	非絶食	本薬 NHC	0.2±0.16 270.1±193.6	0.88±0.73 2.5±2.3	0.41±0.11 887.2±365.3	1.04±0.49 3.2±1.0	— 36±14
フェレット	本薬 20	経口	雄 3	規定 なし	NHC	9.1±4.2 ^{c)}	4 ^{c)}	—	—	—

—：算出せず

a) マウス、ラット及びフェレットを用いた検討において、本薬の濃度も測定されたが、いずれの条件においても定量下限未満又はごくわずかであった。

b) 平均値

c) 投与 4 時間後の 1 点のみ測定

4.1.2 反復投与（CTD 4.2.2.2：PK009 試験）

インフルエンザウイルス（A/California/07/2009 型）に感染させた雌フェレットに本薬を 12 時間間隔で計 6 回反復経口投与したとき、6 回目投与 8 時間後の本薬及び NHC の血漿中濃度は表 7 のとおりであった。

表7 雌フェレットに本薬を12時間間隔で計6回反復経口投与したときの
6回目投与8時間後の本薬及びNHCの血漿中濃度

投与量 (mg/kg)	例数	測定対象	
		本薬 (μmol/L)	NHC (μmol/L)
0.8	2	BQL	0.03、BQL
2.3	3	0.07±0.06	0.17±0.08
7	3	BQL	0.28±0.06
21	3	BQL	1.00±0.15

平均値±標準偏差（2例の場合は個別値）、BQL：定量下限未満

4.2 分布

4.2.1 組織分布（CTD 4.2.2.2：PK001、008 試験、CTD 4.2.2.3：PK012～013、066～068、073 試験）

アルビノマウス（雌3例/時点）に本薬64、190及び635 mg/kgを単回経口投与したときの組織中（肺、脳、肝臓、脾臓、腎臓及び心臓）のNHC及びNHC-TP濃度が検討され、いずれの組織においてもNHC及びNHC-TPが検出され、曝露量（AUC）は、脾臓が最も高く、次に肺、肝臓で最も低かった。

アルビノラット（雄3例/時点）に非絶食下で本薬320 mg/kgを単回経口投与したときの組織中（肺、脳、肝臓、脾臓、腎臓、心臓）の本薬、NHC及びNHC-TP濃度が検討され、本薬は腎臓及び脳では検出されず、他の組織では定量下限付近の濃度で検出された。NHC及びNHC-TPはいずれの組織においても検出され、曝露量（AUC）は、肺及び脾臓が最も高く、肝臓で最も低かった。

アルビノラット（雄3例/時点）に非絶食下で本薬50、150又は500 mg/kgを単回経口投与したときの投与3及び24時間後における骨髄中の本薬、NHC及びNHC-TP濃度が検討され、本薬はいずれの用量及び時点でも定量下限未満であった。NHC及びNHC-TPはいずれの用量でも投与3時間後に検出され、NHC（500 mg/kg用量群のみ）及びNHC-TP（すべての用量群）は投与24時間後も検出された。

アルビノラット（雌雄各2例/時点）に非絶食下で本薬200、700及び2,000 mg/kgを1日1回、7日間反復経口投与したときの、初回投与及び最終投与2、4及び24時間後における組織中（肝臓、心臓、脳、腎臓、肺、脾臓）の本薬、NHC及びNHC-TP濃度が検討された。NHC及びNHC-TPは、すべての用量で、いずれの組織及び時点においても検出され、多くの組織で用量依存的に高値を示し、最高値は投与2時間後の時点であった。NHC及びNHC-TPはいずれの時点においても脾臓で最も高かった。本薬は、200及び700 mg/kg/日ではいずれの組織及び時点で検出されない又は定量下限付近であったが、2,000 mg/kgではいずれの時点でも検出された（NHCの1%未満）。

イヌ（雄2例/時点）に非絶食下で本薬100 mg/kgを単回経口投与したときの投与3及び24時間後における組織中〔脳（嗅球）、脳（辺縁系）、脾臓、肺、腎臓、肝臓、心臓〕の本薬、NHC及びNHC-TP濃度が検討され、NHC及びNHC-TPはいずれの組織及び時点でも検出された。NHCは、投与3時間後では腎臓で最も高く、脳（辺縁系）で最も低く、投与24時間後では肺で最も高く、肝臓で最も低かった。NHC-TPはいずれの時点においても、脾臓で最も高く、脳（辺縁系）で最も低かった。本薬は、投与3時間後の腎臓でのみ検出された。

イヌ（雌雄各2例/時点）に非絶食下で本薬100、300及び1000 mg/kgを1日1回、7日間反復経口投与したときの組織中〔脳（嗅球）、脳（辺縁系）、脾臓、肺、腎臓、肝臓、心臓〕の本薬、NHC及びNHC-TP濃度が検討され、いずれの組織においても本薬は検出されない又は定量下限付近であった。NHC及びNHC-TPはいずれの組織においても検出され、NHCは脾臓及び肺で最も高く、脳（辺縁系）及び肝臓で低かった。NHC-TPは脾臓及び肺で高く、脳で最も低かった。

サル（雌雄各2例/時点）に非絶食下で本薬100 mg/kgを単回静脈内投与したときの投与2及び12時間後の組織中〔脳（嗅球）、脳（辺縁系）、脾臓、肺、腎臓、肝臓、心臓〕の本薬、NHC及びNHC-TP

濃度が検討された。NHC 及び NHC-TP はいずれの組織及び時点においても検出され、投与 2 時間後で NHC 及び NHC-TP は脾臓で最も高く、投与 12 時間後で NHC は肺、NHC-TP は脾臓で最も高かった。

フェレット（雄 3 例）に本薬 20 mg/kg を単回経口投与したときの投与 4 時間後の組織中（肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、脳）の本薬、NHC 及び NHC-TP 濃度が検討され、NHC 及び NHC-TP はすべての組織で、本薬は腎臓のみで検出された。NHC 及び NHC-TP は、脾臓及び肺の順で高く、NHC は肝臓及び脳で、NHC-TP は脳で低かった。

4.2.2 血漿タンパク結合（CTD 4.2.2.3 : PK011 試験）

NHC のマウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける、血漿タンパク非結合型分率（平衡透析法）が検討され、結果は表 8 のとおりであった。

表 8 NHC の血漿タンパクに対する非結合型分率

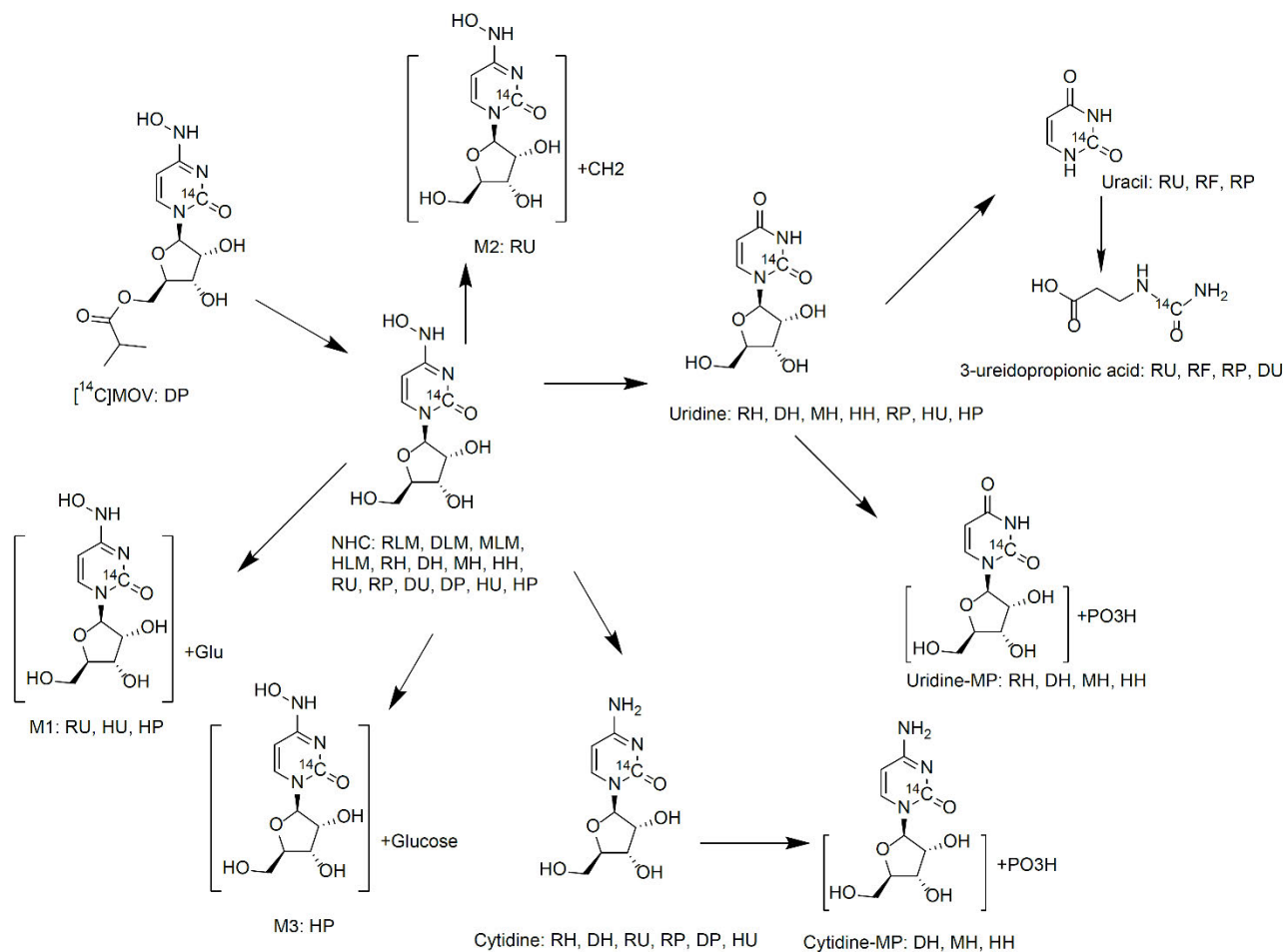
試料	NHC 濃度		
	2 µmol/L	20 µmol/L	100 µmol/L
マウス血漿	1.28±0.09	1.06±0.09	1.1±0.16
ラット血漿	1.02±0.08	1.07±0.08	0.999±0.104
イヌ血漿	1.00±0.16	0.996±0.027	1.17±0.18
サル血漿	1.11±0.22	1.16±0.14	1.17±0.08
ヒト血漿	1.06±0.12	1.01±0.11	1.13±0.20
ヒト α ₁ -酸性糖タンパク	1.03±0.11	1.10±0.11	1.05±0.09
ヒト血清アルブミン	1.02±0.16	1.27±0.39	1.15±0.17

非結合型分率、平均値±標準偏差

4.3 代謝

4.3.1 推定代謝経路

4.3.2 及び 4.3.3 における検討を踏まえ、本薬の代謝経路は図 1 のとおりと推定された。NHC は細胞内に取り込まれた後、細胞内のリン酸化酵素により薬理活性を有する三リン酸化体である NHC-TP に変換される。



Abbreviations: MOV = molnupiravir; NHC= N-hydroxycytidine; RLM = rat liver microsomes; DLM = dog liver microsomes; MLM = monkey liver microsomes, HLM = human liver microsomes; RH = rat hepatocytes; DH = dog hepatocytes; MH = monkey hepatocytes; HH = human hepatocytes; MP = monophosphate; RU = rat urine; RF = rat feces; RP = rat plasma; DU = dog urine; DP = dog plasma; HU = human urine (unlabeled MOV); HP = human plasma (unlabeled MOV).

図1 本薬の推定代謝経路 (CTD 2.6.4、Figure 2.6.4: 1 引用)

4.3.2 *in vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4 : PK015～032、034、036～037、039、041～043、045～048、050～058、082、085 試験)

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿及び肝ミクロソームに本薬 (1 µmol/L) を添加し、37℃で120 分間インキュベートしたときの代謝安定性が検討され、いずれの試料においても本薬は速やかに消失した。

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿、全血、肝 S9 画分並びに肝及び小腸ミクロソームに NHC (3～4.24 µmol/L) を添加し、37℃でインキュベート¹⁵⁾ したときの NHC の代謝安定性が検討され、 $t_{1/2}$ はいずれも 3 時間以上であり、NHC は安定であった。

組織培養細胞 (A549、BEAS-2B、CEM、HepG2、Huh7、PC-3 及び Vero 細胞) に本薬 (20 µmol/L) 又は NHC (1～100 µmol/L) を添加し、37℃で 24 時間インキュベートしたときの細胞内における本薬、NHC 又は NHC-TP の濃度が検討された。本薬及び NHC はいずれの組織培養細胞においても細胞内に取り込

¹⁵⁾ インキュベーション時間 : 2～24 時間

まれ、薬理活性を有する NHC-TP に変換された。また、NHC-TP の細胞内濃度は添加した本薬及び NHC の濃度依存的に増加した。

各種初代細胞（正常ヒト星状膠細胞、初代 hBTEC、ヒト初代肝細胞、サル初代肝細胞及びマウス初代肝細胞）に NHC 又は NHC の ^{13}C 標識体¹⁶⁾ を添加し、37℃でインキュベート¹⁷⁾ したときの細胞内における各種化合物の濃度が検討された。NHC は各種初代細胞に取り込まれ、薬理活性を有する NHC-TP や他の化合物（シチジン、UTP 及び CTP）に変換された。

ラット、イヌ、サル及びヒト由来凍結肝細胞に本薬の ^{14}C 標識体を添加し、37℃で 2 時間インキュベートしたときの本薬の代謝が検討された。その結果、いずれの動物種においても、肝細胞中の本薬の主な代謝経路は NHC への加水分解であり、ラット、イヌ、サル及びヒト肝細胞中でそれぞれ放射能の 56%、73%、86%及び 71%であった。加えて、ヒト肝細胞でウリジン及びラット肝細胞中でシチジンも主要な代謝物として検出され、それぞれ放射能の 26%及び 37%であった。いずれの動物種においても、検出された微量代謝物（放射能の 10%未満）はシチジナーリン酸（ラット以外）及びウリジナーリン酸であり、NHC-TP は検出されなかった。ヒト肝細胞で認められたすべての代謝物は他の動物種でも検出され、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

サル肝ミクロソームに本薬の ^{14}C 標識体を添加し、37℃で 20 分インキュベートしたとき、シチジンデアミナーゼ存在下においては約 90%の NHC がウリジンに変換された。

4.3.3 *in vivo* 代謝（CTD 4.2.2.5 : PK083 試験）

胆管カニューレ挿入施行ラット（雄 4 例）及び無処置のラット（雄 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体（30 mg/kg）を絶食下で単回経口投与したとき、並びに無処置のイヌ（雄 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体（30 mg/kg）を非絶食下で単回経口投与したときの血漿及び排泄物の代謝物プロファイルが検討され、結果は表 9 のとおりであった。

表 9 ラット及びイヌで検出された本薬の代謝物

	ラット			イヌ	
	尿 ^{a) b)}	糞 ^{a) b)}	血漿 ^{c) d)}	尿 ^{a)}	血漿 ^{c)}
本薬	—	—	—	—	+
NHC	0.4	—	3	8	96
3-ウレイドプロピオン酸	1.8	0.5	14	0.4	—
ウラシル	1.4	4.6	6	—	—
シチジン	0.5	—	53	—	4
ウリジン	—	—	21	—	—
M1 (NHC-グルクロン酸抱合体)	0.4	—	—	—	—
M2 (NHC-メチル化体)	0.5	—	—	—	—
未同定代謝物 1	—	1.4	—	—	—
未同定代謝物 2	—	—	—	0.4	—

—：未検出、+：質量分析装置でのみ検出

a) 尿及び糞における数値は、投与放射能に対する割合（%）

b) 胆管カニューレ挿入施行ラット

c) 血漿における数値は血漿中の放射能に対する割合（%）

d) 無処置のラット

¹⁶⁾ ピリミジンヌクレオチドのリン酸化経路において代謝物に変換される NHC 量を定量するため、安定同位体で標識した $^{13}\text{C}_5$ -NHC が用いられた。

¹⁷⁾ インキュベーション時間：3～24 時間

4.4 排泄

4.4.1 胆汁、尿及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.5 : PK083 試験)

胆管カニューレ挿入施行ラット (雄 4 例) に本薬の ^{14}C 標識体 (30 mg/kg) を絶食下で単回経口投与したときの、投与 72 時間後までの胆汁、尿及び糞中への放射能の排泄率は投与量の 0.2%、5.5%及び 6.8%であった。屍体からの回収率は 54%であり、回収された放射能の総計は投与量の 67%であったことから、投与した放射能の大部分は体内に残存していることが示唆された。

無処置のイヌ (雄 3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 (30 mg/kg) を絶食下で単回経口投与したときの、投与 96 時間後までの尿及び糞中への放射能の排泄率は投与量の 9%及び 0.5%であり、回収された放射能の総計は投与量の 9.9%であったことから、投与した放射能の大部分は体内に残存することが示唆された。

承認取得者は、*In vitro* における本薬の ^{14}C 標識体の主要な代謝経路はウリジン又はシチジンの生成であり、これらの大部分は体内に残留することから、ラット及びイヌで排泄率が低かったことは想定どおりの結果であり、本薬の ^{14}C 標識体の代謝物として認められているウラシル又は 3-ウレイドプロピオン酸はさらに代謝されて CO_2 として放出されることから、本薬の ^{14}C 標識体の一部は ^{14}C CO_2 として放出されることも考えられると考察している。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.3.5.3 : TT 9010 試験)

本薬及び NHC の乳汁中排泄については検討されていない。雌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 (5.5 参照) において、妊娠 6 日～分娩後 20 日に本薬 (100、250 又は 500 mg/kg) を 1 日 1 回反復経口投与したときの授乳期の母動物及び分娩後 10 日目の出生児の血漿中本薬及び NHC 濃度が評価され、分娩後 10 日目の出生児の血漿中に、NHC が母動物の平均血漿中濃度の 0.09%未満の濃度で検出され、NHC の乳汁移行性が示唆された。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD 4.2.2.6 : PK079～080、088～089 試験)

ヒト肝ミクロソームを用いて、各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質¹⁸⁾ の代謝に対する本薬 (0.13～1,000 $\mu\text{mol/L}$) 及び NHC (0.13～1,000 $\mu\text{mol/L}$) の可逆的阻害作用が検討された。その結果、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬及び NHC の IC_{50} は、いずれも検討した最高濃度よりも高値であり、可逆的阻害作用は認められなかった。

ヒト肝ミクロソームに本薬 (10 又は 50 $\mu\text{mol/L}$) 又は NHC (10 又は 50 $\mu\text{mol/L}$) 添加後に、各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質¹⁹⁾ を添加し、基質の代謝に対する本薬及び NHC の時間依存的阻害作用が不活化速度定数に基づき検討され、検討した基質の代謝に対する時間依存的な阻害作用は認められなかった。

4.5.2 薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD 4.2.2.6 : PK065、071～072 試験)

ヒト凍結肝細胞を用いて、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する本薬 (0.1～50 $\mu\text{mol/L}$) 及び NHC (0.1～20 $\mu\text{mol/L}$) の誘導作用が、基質²⁰⁾ の代謝に対する酵素活性及び mRNA 量の変化を指標に検討さ

¹⁸⁾ CYP1A2 : phenacetin、CYP2B6 : bupropion、CYP2C8 : amodiaquine、CYP2C9 : ジクロフェナク、CYP2C19 : S-mephenytoin、CYP2D6 : デキストロメトर्फアン、CYP3A : ミダゾラム及びテストステロン

¹⁹⁾ CYP1A2 : phenacetin、CYP2B6 : エファビレンツ、CYP2C8 : amodiaquine、CYP2C9 : ジクロフェナク、CYP2C19 : S-mephenytoin、CYP2D6 : bufuralol、CYP3A : ミダゾラム及びテストステロン

²⁰⁾ CYP1A2 : phenacetin、CYP2B6 : bupropion、CYP3A4 : テストステロン

れた結果、本薬及び NHC はいずれの CYP 分子種においても誘導作用を示さなかった。

4.5.3 CES の基質性 (CTD 4.2.2.4 : PK085 試験)

ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームに本薬の ^{14}C 標識体をインキュベートしたとき、すべての動物種で本薬は加水分解され NHC に変換され、当該加水分解反応は NADPH 依存的ではなく、フェニルメタンスルホニルフルオリド (CES 阻害剤) により阻害された。

ヒト肝及び小腸由来のミクロソーム並びに S9 を用いて、アラキドン酸 (CES1 阻害薬) 又はロペラミド (CES2 阻害薬) の存在下及び非存在下において本薬から NHC への加水分解を検討した。その結果、アラキドン酸及びロペラミドは、ヒト肝ミクロソーム及び S9 での加水分解を約 50% 阻害し、ヒト小腸ミクロソーム及び S9 での加水分解をロペラミドは約 90%、アラキドン酸は約 50% 阻害した。

ヒト遺伝子組換え CES1 及び CES2 を用いて本薬の NHC への加水分解を評価したとき、CES1 及び CES2 の K_m 値はともに検討した最高濃度である $1,000\ \mu\text{mol/L}$ 超と推定され、 $V_{\max}$ 値はそれぞれ $2,000\ \text{pmol/min/mg protein}$ 及び $25,000\ \text{pmol/min/mg protein}$ 超であった。

以上より、本薬は CES1 及び CES2 の基質であることが示唆された。

4.5.4 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 4.2.2.6 : PK063 試験)

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた Sf9 細胞を用いて、本薬 ($5\ \mu\text{mol/L}$) 及び NHC ($5\ \mu\text{mol/L}$) の輸送が検討され、本薬及び NHC の細胞内への取込み活性は、ATP 添加時と AMP 添加時で同程度であったことから、本薬は P-gp 及び BCRP の基質ではないことが示唆された。

ヌクレオシドトランスポーター (ヒト CNT1、CNT2 若しくは CNT3、又はヒト ENT1 若しくは ENT2) を発現させた MDCKII 細胞を用いて本薬 ($5\ \mu\text{mol/L}$) 及び NHC ($5\ \mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、本薬は CNT1 の基質であったが、他のヌクレオシドトランスポーターについては、本薬の細胞内への取込み活性はトランスポーター発現 MDCKII 細胞と非発現 MDCKII 細胞で同程度であったことから、本薬はこれらのヌクレオシドトランスポーターの基質ではないことが示唆された。一方、NHC は CNT1、CNT2、CNT3 及び ENT2 の基質であり、ENT1 の基質である可能性も示唆された。承認取得者は、本薬及び NHC のヌクレオシドトランスポーターを介した相互作用について、ヌクレオシドトランスポーターは輸送能が高く、機能の重複性に加え、CNT 又は ENT を介した薬物相互作用が報告されていないことを踏まえると、これらのトランスポーターを介した臨床的に意味のある薬物相互作用は生じないと考えられると説明している。

4.5.5 薬物トランスポーターの阻害作用 (CTD 4.2.2.6 : PK064 試験)

ヒト BCRP、P-gp 又は MRP2 を発現させた Sf9 細胞、ヒト OATP1B1、OATP1B3 又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞、ヒト OCT1 又は MATE1 を発現させた CHO-K1 細胞、並びにヒト OAT1、OAT3 又は MATE2K を発現させた MDCKII 細胞を用いて、各トランスポーターの基質²¹⁾ の輸送に対する本薬及び NHC の阻害作用が検討された²²⁾。その結果、各トランスポーターの基質の輸送に対する本薬及び NHC

²¹⁾ OATP1B1 : ピタバスチンの ^3H 標識体、OATP1B3 : bromosulfophthalein の ^3H 標識体、OCT1 : メトホルミンの ^{14}C 標識体、OCT2 : メトホルミンの ^{14}C 標識体、OAT1 : cidofovir の ^3H 標識体、OAT3 : estrone sulfate の ^3H 標識体、MATE1 : メトホルミンの ^{14}C 標識体、MATE2K : メトホルミンの ^{14}C 標識体、MRP2 : ethacrynic acid-glutathione conjugate の ^{14}C 標識体、P-gp : N-methylquinidin の ^3H 標識体、BCRP : ロスバスタチンの ^3H 標識体

²²⁾ 各トランスポーターの基質の輸送に対する本薬及び NHC の阻害作用に関する検討濃度は以下のとおり。

- ・BCRP 及び P-gp : $3\sim 1,000\ \mu\text{mol/L}$
- ・OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2K 及び MRP2 : $0.3\sim 100\ \mu\text{mol/L}$

の IC₅₀ は、いずれも阻害作用が検討された最高濃度よりも高値であり、阻害作用は認められなかった。

4.R 機構における評価の概略

機構は、提示された資料及び 4.R.1 の検討を踏まえ、本薬の非臨床薬物動態特性は確認されたと考える。

4.R.1 本薬及び NHC の胎盤通過性並び乳汁移行性について

機構は、以下のように考える。

承認取得者の説明のとおり、NHC の乳汁移行性が示唆されていることに加え（4.4.2 参照）、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験成績（5.5 参照）より、本薬又は NHC は胎盤通過性を有する可能性が示唆されていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与及び授乳婦へ投与した場合の安全性を 5.R.1 及び 5.R.3 に記載する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における評価の概略

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（皮膚感作性試験、光毒性試験、代謝物の安全性評価）の成績が提出された。特に記載のない場合、各試験の溶媒には、1%メチルセルロース水溶液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌを用いた単回経口投与毒性試験が実施された（表 10）。

マウス、ラット及びイヌのいずれも、最高用量（本薬 2,000 mg/kg 又は NHC 2,000 mg/kg）まで死亡例は認められなかった。また、急性症状として、イヌのすべての用量で嘔吐が認められた。

表 10 単回経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD (試験番号)
雌雄マウス (CD-1)	強制 経口	NHC ^{a)} : 500、1,000、1,500、2,000	≥1,500 : 摂餌量低値（雌雄）、体重低値（雌） 2,000 : 体重増加量低値（雄）	>2,000	4.2.3.2 (TI 7850)
雌雄ラット (SD)	強制 経口	本薬 : 500、1,000、1,500、2,000	2,000 : 体重・摂餌量低値（雌雄）	>2,000	4.2.3.2 (TI 7825)
雌雄イヌ (ビーグル)	強制 経口	本薬 : 300、500、1,000、2,000	≥300 : 嘔吐、軟便（雌雄）	>2,000	4.2.3.2 (TI 7826)

a) 溶媒：240 mmol/L クエン酸水溶液

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表 11）。主な異常所見として、体重増加量の低下及び骨形成低下を示唆する骨端軟骨板肥厚が認められた。3 カ月間反復経口投与時における気管軟骨細胞質好酸性変化について、気管の組織構造及び形態に異常は認められないこと、雄の 150 mg/kg 及び雌の 500 mg/kg の投与で認められた体重増加量・摂餌量の低下について、その程度が軽度かつ関連する異常値又は所見が認められないことから、いずれも毒性学的意義は低いと判断された。

ラットに本薬を 1 日 1 回 28 日間反復投与したときの無毒性量は、500 mg/kg/日と判断された。このときの血漿中 NHC 曝露量 [AUC_{0-24 h} : 590 µmol・h/L（雄）及び 319 µmol・h/L（雌）] は、ヒトに本薬を投

与したときの血漿中 NHC 曝露量 (AUC_{0-24h} : $75.6 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)²³⁾ と比較して、それぞれ約 7.8 倍 (雄) 及び約 4.2 倍 (雌) であった。

表 11 ラットを用いた反復経口毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD (試験番号)
雌雄 ラット (SD)	強制 経口	28 日間 (1 日 1 回) + 14 日間回復	本薬: 0、50、 150、500	500: 肝臓重量高値 ^{a)} (雌雄) 回復性あり	500	4.2.3.2 (TT-7814)
雌雄 ラット (SD)	強制 経口	3 カ月間 (1 日 1 回)	本薬: 0、 150 (雄のみ)、 200 (雌のみ)、 500、1,000	≥ 150 : 体重・体重増加量・摂餌量低値 (雄) ≥ 500 : 体重・体重増加量・摂餌量低値 (雌) 1,000: 下垂体・脾臓・胸腺・心臓・肝臓・腎臓重量低値 ^{b)} 、下垂体好酸性細胞分泌物枯渇 ^{b)} 、脾臓・胸腺・腸間膜リンパ節のリンパ濾胞細胞密度減少 ^{c)} 、脾臓腺房分泌顆粒減少 ^{b)} 、精巣精細管変性 ^{b)} (雄) <u>骨・軟骨病変</u> ≥ 500 : 長骨・膝蓋骨の骨端軟骨成長板肥厚、気管軟骨細胞質好酸性変化 (雄) 1,000: 長骨・膝蓋骨の骨端軟骨成長板肥厚 (雌)	150 (雄) 500 (雌)	4.2.3.2 (TT-1014)

a) 病理組織学的な変化を伴わないことから有害性は低いと判断

b) 体重増加又は摂餌量低値に伴う二次的影響と判断

c) ストレスによる二次的影響と判断

イヌを用いた反復経口投与毒性試験が実施された (表 12)。主な全身毒性所見として、血中肝逸脱酵素の上昇、骨髓造血細胞低形成に伴う血中白血球系細胞、網状赤血球及び血小板数の低下、並びに血小板数低下に起因した消化管における出血性病変が認められた。なお、承認取得者は、臨床試験において骨髓細胞低形成及び肝機能異常に関連した安全性上の懸念となるような有害事象の発現は認められていないことから (7 項参照)、ヒトへの安全性上の懸念は低いと判断している。気管及び肺の炎症性細胞の浸潤は、弱い刺激性を有する本薬の強制経口による誤嚥／嘔吐に関連した変化であり、毒性所見と判断されなかった。

イヌに本薬を 1 日 1 回 4 週間反復投与したときの無毒性量は 6 mg/kg/日 と判断された。このときの血漿中 NHC 曝露量 (AUC_{0-24h} : $9.5 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$) は、ヒトに本薬を投与したときの血漿中 NHC 曝露量 (AUC_{0-24h} : $75.6 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)²³⁾ と比較して、約 0.1 倍であった。

²³⁾ 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_{0-24h}) の推定値

表 12 イヌを用いた反復経口毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD (試験番号)
雌雄 イヌ (ビーグル)	強制 経口	7日間 (1日1回)	本薬： 0、100、 300、1,000	切迫屠殺 1,000：1/2 例（雄）、横臥位、粘膜蒼白、口腔粘膜潰瘍、黒色便、頻脈、ショック関連症状 早期剖検（投与 4～7 日） 1,000；1/2 例（雄）、2/2 例（雌） 300：2/2 例（雌雄） ≥100：体重・摂餌量低値、大腸暗色半固形内容物^{a)}（雌雄）、大腸内腔暗色化^{b)}、活動性低下、半閉眼、黒色便、十二指腸壁肥厚^{c)}、子宮・卵巣・脾臓重量低値（雌） ≥300：嘔吐、水様下痢^{b)}、血中リンパ球数低値、血中 AST・総コレステロール・トリグセリド高値、血中クロール・カルシウム低値、十二指腸粘膜暗色化^{b)}（雌雄）、活動性低下、半閉眼、十二指腸幽門近傍黒色病変、小腸暗色半固形内容物、精巣上体・胸腺重量低値（雄）、小腸紫色化、脾臓小型化、腎臓重量高値（雌） 1,000：強膜変色、血中 ALT・ALP 高値、血中カリウム低値、腎臓異常硬化（雌雄）、脱水、肺暗色巣、腎臓皮質暗色化、小腸紫色化、脾臓小型化、精巣・脾臓重量低値（雄）、十二指腸幽門近傍黒色病変、肝臓重量高値、唾液腺重量低値（雌） 300：食道胃境界部赤色化（雌雄）、黒色便、口腔内・口唇粘膜赤色化（雄）、血中アルブミン・総タンパク低値、胃幽門部赤色化、胆嚢膨満、十二指腸粘膜赤色巣、小腸粘膜暗色化（雌） 100：大腸赤色化、縦隔リンパ節暗色化（雄）、無便、膀胱近傍腹膜腫瘍、十二指腸粘膜緑色化、小腸粘膜赤色化（雌）	—	4232 (TT7826)
雌雄 イヌ (ビーグル)	強制 経口	28日間 (1日1回) +28日間回復	本薬： 0、6、 17、50	早期剖検（投与 16～24 日） 17：3/5 例（雌雄）、50：5/5 例（雌雄） ≥6：肺気管支好中球浸潤（雄） ≥17：血中白血球・好中球^{d)}・リンパ球・単球^{d)}・好酸球・血小板・網状赤血球数低値、血中フィブリノーゲン高値、骨髓細胞密度減少、大腸赤色化・出血、肺胞マクロファージ浸潤、気管好中球浸潤、縦隔リンパ節類洞赤血数増加、胸腺リンパ球減少^{e)}（雌雄）、粘液状／水様下痢（雄）、便変色、骨髓リンパ球比率高値、胸腺重量低値、肺気管支好中球浸潤（雌） 50：体重・摂餌量低値、皮膚赤色化、骨髓 M/E（顆粒球系/赤芽球系）比率高値、脾臓重量低値、十二指腸・小腸・大腸陰窩拡張、GALT（腸管関連リンパ組織）アポトーシス増加（雌雄）、活動性低下、骨髓リンパ球比率高値、口腔粘膜・膀胱・腎臓・胸腺・縦隔組織変色、食道・胆嚢・陰茎赤色化、大腸粘膜過形成、食道・心臓・胆嚢・胸腺・膀胱・陰茎・縦隔組織・胸腔内脊椎出血、食道びらん、口腔粘膜びらん／潰瘍、胆嚢うっ血、縦隔リンパ節好中球浸潤（雄）、胃赤色化、胃幽門部出血、脾臓リンパ球減少（雌） 17：ヘマトクリット・ヘモグロビン低値（雌雄）、小脳出血（雄）、活動性低下、粘液便（雌） 回復性あり	6	4232 (TT7815)

a) 1,000 mg/kg 雌除く、b) 1,000 mg/kg 雄除く、c) 300 mg/kg 雌除く、d) 50 mg/kg 雄除く、e) 6 mg/kg 雌除く

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験、ラットを用いた小核試験、Pig-a 突然変異試験及びトランスジェニック（Tg）ラットを用いた *in vivo* 遺伝子突然変異試験が実施された（表 13）。

Ames 試験（ネズミチフス菌 TA102 株及び大腸菌 WP2uvrA 株）において、代謝活性化の有無に関わらず陽性、ラット Pig-a 突然変異試験における遺伝子突然変異誘発能は equivocal と判断されたが、Tg ラットを用いた *in vivo* 突然変異試験において遺伝子突然変異能は陰性であったこと、*in vivo* 及び *in vitro* の小核試験における染色体異常誘発能は陰性であったことから、本薬は遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

表 13 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	本薬の濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD (試験番号)
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9－ 0 ^{a)} 、50、100、250、500、1,000、2,500、 5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1 (TT 7810)
			S9＋ 0 ^{a)} 、1.0、2.5、5.0、10、25、50、 100、250、500、1,000 µg/plate	陰性	
		ネズミチフス菌： TA102 大腸菌：WP2uvrA	S9－/＋ 0 ^{a)} 、25、50、100、250、500、1,000、 2,500、5,000 µg/plate	TA102：陽性 WP2uvrA：陽性	
	小核試験	TK6 細胞	S9－ (4 時間) 0 ^{a)} 、82.5、165、330 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1 (TT 7806)
			S9－ (27 時間) 0 ^{a)} 、2.58、61.9、248 µg/mL		
			S9＋ (4 時間) 0 ^{a)} 、2.58、20.6、124 µg/mL	陰性	
in vivo	ラット 小核試験	雌雄ラット (SD) 骨髓細胞	/	0、500、1,000、2,000 mg/kg/日 (強制経口、1 日 1 回 2 日間)	陰性 4.2.3.3.2 (TT 7816)
	ラット Pig-a 突然変異試験	雄ラット (SD)	/	0、50、150、500 mg/kg/日 (強制経口、1 日 1 回 28 日間)	Equivocal ^{b)} 4.2.3.3.2 (TT 7808)
	Tg ラット 突然変異 (cII 遺伝子座) 試験	雄 Big blue Tg F344 ラット、肝 臓・骨髓	/	0、50、150、500 mg/kg/日 (強制経口、1 日 1 回 28 日間)	陰性 4.2.3.3.2 (TT 9025)

a) 溶媒：DMSO、b) 陽性又は陰性の基準すべてを満たしておらず equivocal (不確定) に分類

5.4 がん原性試験

CByB6F1/Tg rasH2 (Tg rasH2) トランスジェニックマウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験が実施され、本薬投与の雌で、脾臓血管肉腫の発生頻度の有意な上昇が認められたが、試験実施施設における使用動物の背景値情報の範囲内であることから、本薬投与との関連性は低いと判断された (表 14)。

本薬のマウスに対する非発がん量は 300 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与したときの血漿中 NHC 曝露量 (AUC_{0-24h} : 76.8 µmol・h/L、雌雄合算平均)²⁴⁾ は、ヒトに本薬を投与したときの血漿中 NHC 曝露量 (AUC_{0-24h} : 75.6 µmol・h/L)²³⁾ と比較して、約 1 倍であった。

表 14 Tg rasH2 トランスジェニックマウスを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与 経路	投与 期間	主な病変	用量 (mg/kg/日)							非発がん量 (mg/kg/日)	試験番号
				溶媒 ^{a)}		陰性 対照 ^{b)}	本薬					
				0	0	0	30	100	300			
				性 匹	雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 25		
雌雄 マウス (Tg rasH2)	強制 経口	26 週間	腫瘍性病変								300	TT-9006
			脾臓／血管肉腫	雄	1	1	2	1	1	1		
				雌	0	0	0	2	0	3 ^{c)}		
			肺／細気管支肺胞腺腫／がん	雄	4	2	0	0	2	2		
				雌	0	1	0	0	1	2		
			増殖性病変									
			なし									
			その他所見									
			生存率 (%)	雄	96	84	100	92	96	96		
				雌	96	96	100	92	84	96		
		その他所見なし										

a) 1%メチルセルロース水溶液、b) 逆浸透水、c) 溶媒対照と比較して有意差あり

²⁴⁾ Wild Type CByB6F1 マウスを用いた 7 日間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.7.7 : TT 9011) において、本薬 300 mg/kg/日で反復経口投与したときの血漿中 NHC 曝露量

5.5 生殖発生毒性試験

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、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生及び母体の機能に関する試験が実施された（表 15）。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。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_{0-24h}）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_{0-24h}）は 58.3 µmol・h/L であり、ヒトに本薬を投与したときの血漿中 NHC 曝露量（AUC_{0-24h}：75.6 µmol・h/L）²³⁾と比較して、それぞれ約 2.9 倍及び約 0.8 倍であった。なお、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において、体重増加量・摂餌量低値が認められたが、関連する異常所見が認められないことから、毒性学的意義は低いと判断された。

表 15 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD (試験番号)
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌ラット (SD)	強制経口	雌：交配 2 週間～妊娠 7 日 (1 日 1 回)	本薬：0、100、250、500	親動物 なし 初期胚発生 なし	親動物 (一般毒性・受胎能)：500 初期胚発生：500	4.2.3.5.1 (TI■9000)
	雄ラット (SD)	強制経口	雄：交配 14 日前～投与開始後 46 日目 (1 日 1 回)	本薬：0、100、250、500	親動物 500：体重・体重増加量・摂餌量低値 受胎能 なし	親動物 (一般毒性・受胎能)：500	4.2.3.5.1 (TI■9012)
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	強制経口	妊娠 6～17 日 (1 日 1 回) 帝王切開：妊娠 21 日	本薬：0、100、200、500、1,000	親動物 1000：死亡例 (2/16 例)、体重・摂餌量低値 胚・胎児発生 ≥500：生存胎児体重低値 1000：胚吸収率・着床後胚死亡率高値、小眼球 ^{a)} 、無眼球 ^{a)} 、腎臓欠損 ^{a)} 、肋骨奇形（主に肋骨分離）、胸椎・腰椎奇形、頭蓋骨奇形（小眼窩）、頸肋 ^{b)} 及び過剰肋骨の痕跡 ^{b)} 、胸椎・胸骨分節不完全骨化発生頻度高値 ^{c)} 、仙骨平均椎骨数低値 ^{c)}	—	4.2.3.5.2 (TI■7054)
		強制経口	妊娠 6～17 日 (1 日 1 回) 帝王切開：妊娠 21 日	本薬：0、100、250、500	親動物 500：体重増加量・摂餌量低値 胚・胎児発生 500：生存胎児体重低値、仙椎平均椎骨数低値 ^{b)}	親動物：250 胚・胎児発生：250	4.2.3.5.2 (TI■7000)
	雌ウサギ (Dutch Belted)	強制経口	妊娠 7～19 日 (1 日 1 回) 帝王切開：妊娠 28 日	本薬：0、125、400、750	親動物 ≥400：糞便異常（無便・糞便減少・粥状便）、体重増加量・摂餌量低値 胚・胎児発生 750：生存胎児体重低値	親動物：125 胚・胎児発生：400	4.2.3.5.2 (TI■7010)
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	強制経口	妊娠 6 日～分娩後 20 日 (1 日 1 回)	本薬：0、100、250、500	母動物 ≥250：体重増加量低値 (妊娠 6～20 日) F ₁ 出生児 なし	母動物：100 ^{d)} F ₁ 出生児発育：500	4.2.3.5.3 (TI■9010)

a) 奇形所見、b) 変異所見、c) 骨化遅延、d) 無影響量

5.6 局所刺激性試験

ウシ摘出角膜を用いた混濁度及び透過性 (BCOP) 試験、*in vitro* 皮膚腐食性試験が実施され、本薬は、眼及び皮膚に対して軽度刺激性を有すると判断された (表 16)。

表 16 局所刺激性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD (試験番号)
BCOP 試験	ウシ摘出角膜	0.75 g を添加し、4 時間後に混濁及び透過性を評価	刺激性スコア 0.20 軽度刺激性	4.2.3.6 (TI 7801)
皮膚腐食性試験	MatTek EpiDerm	100 mg を 1、4 及び 24 時間処理後に細胞の生存率を評価	ET ₅₀ ^{a)} : 13.7 時間 軽度刺激性物質と判断	4.2.3.6 (TI 7802)

a) 生存率を陰性対照値に対する百分率として表し、各時点の平均生存率を用いて ET₅₀ を算出。ET₅₀ は組織の生存率が対照組織と比較して 50% 低下した時間を示す。

5.7 その他の試験

5.7.1 皮膚感作性試験

マウスを用いた局所リンパ節試験 (LLNA) が実施され、皮膚感作性を有すると判断された (表 17)。

表 17 皮膚感作性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD (試験番号)
局所リンパ節試験 (LLNA)	雌マウス (CBA/J)	両耳介背部に本薬 25% 溶液、陽性対照 (25% v/v ヘキシルシンナムアルデヒド) 又は溶媒対照 (N,N-ジメチルホルムアミド) を 1 日 1 回 3 日間塗布	刺激性指数 : 3.2 皮膚感作性ありと判断	4.2.3.7.2 (TI 7803)

5.7.2 光毒性試験 (CTD 4.2.3.7.7 : TI 7814)

本薬及び NHC は 290~700 nm の間の波長で光を吸収し、モル吸光係数が 1,000 L/mol/cm 超であることから、活性酸素種 (ROS) アッセイが実施された。その結果、本薬及び NHC は 200 µmol/L において、スーパーオキシドアニオン及び一重項酸素等の ROS 産生は認められず、光毒性の懸念は低いと判断された。

5.7.3 代謝物の安全性評価

本薬の代謝物について、加水分解により生成する NHC 及び NHC の代謝 (内因性ピリミジンと同様の代謝経路) により生成するシチジン及びウリジンを除き、承認取得者は、ヒトで 10% を超える特徴付けが必要な代謝物は存在しないと判断している。なお、NHC について Ames 試験が実施され、代謝活性化及び代謝活性化非存在下において、ネズミチフス菌では陰性、大腸菌 WP2uvrA では陽性であった (表 18) が、Tg ラットを用いた *in vivo* 突然変異試験 (表 13) では、NHC が生成される条件において、変異原性は陰性であったことから、NHC が生体内で変異原性を示す懸念は低いと判断された。

表 18 NHC の遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化	濃度 (µg/plate)	試験成績	添付資料 CTD (試験番号)
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA1535、TA1537	S9+/- NHC : 0 ^{a)} 、1.5、5.0、15、50、150、500、1,500、5,000	陰性	参考 4.2.3.3.1 (TI 7851)
		大腸菌 : WP2uvrA		陽性	

a) 溶媒 : DMSO

5.7.4 不純物の安全性評価

本薬中に不純物として含まれる NHC 及び最終中間体（化合物 4）について、一般毒性が評価された。NHC は、本薬が生体内で加水分解されて生成する代謝物であり、代謝物として安全性が評価された。また、最終中間体（化合物 4）は、ラットの 28 日間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2：TI $\blacksquare$ 7814）で用いた原薬中に含まれており、当該不純物の曝露に伴う安全性の懸念は認められなかった。

ICH Q3A の安全性確認の閾値を超える不純物として 不純物A* 及び 不純物B* が原薬中に残留することから、遺伝毒性及び一般毒性が評価された。いずれの不純物も QSAR を用いた変異原性評価でクラス 3 に該当するが、類似構造を有する本薬は遺伝毒性を示す可能性が低いと判断されたことから、当該不純物も遺伝毒性の懸念は低いと判断された。一般毒性評価について、いずれの不純物も生体内では NHC 及び本薬と比較して低毒性の $\blacksquare$ （ $\blacksquare$ 及び $\blacksquare$ ）に代謝されることから、安全性上の懸念は本薬と同質と判断された。

5.R 機構における評価の概略

5.R.1 胚・胎児への影響について

機構は、以下のように考える。

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、主な毒性所見として、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。催奇形性に対する無毒性量及び胚・胎児に対する無毒性量を投与したときの血漿中 NHC 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_{0-24h}：75.6 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ ）²³⁾ と比較してそれぞれ約 2.9 倍及び約 0.8 倍であり十分な安全域を有していない（5.5 参照）。

また、妊婦への投与例について、承認取得者は、臨床試験において妊婦は除外されたこと、2022 年 12 月 31 日時点で、本剤は製造販売後に全世界で約 $\blacksquare$ 万人（うち、本邦では約 $\blacksquare$ 万人）以上に使用されており、このうち、妊婦への投与例が 41 例（うち、国内 3 例）報告され、妊娠転帰（判明分）は流産 1 例（国内報告）、人工流産 1 例及び出産 1 例であったと説明している。

以上に加えて、非臨床試験成績を踏まえると本薬はヒトに対しても、潜在的な催奇形性リスクを有する可能性が考えられ、妊婦への投与に関する安全性情報は限られている。したがって、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、引き続き禁忌とすることが適切と考える。

5.R.2 骨成長への影響について

機構は、以下のように考える。

ラットを用いた 3 カ月反復投与毒性試験において、骨形成低下を示唆する骨端軟骨板肥厚等の軟骨組織における毒性所見が認められた。一方、ラットを用いた 1 カ月間反復投与毒性試験においては、当該毒性所見は認められなかったことから、臨床における投与期間が短期間（5 日間）であることを考慮すると、当該毒性所見が臨床使用において顕在化する可能性は低いと考える。加えて、本薬の臨床における投与対象は 18 歳以上であり、一般的に、成人では、骨端軟骨成長板はすでに閉鎖していることから、本薬を成人に投与した場合の安全性上の懸念は低いと考える。なお、骨成長の著しい二次性徴期の患者における安全性について、本薬の投与が短期間であることを踏まえると、骨成長に影響を及ぼす影響は小さいと考える。

5.R.3 授乳婦への投与について

機構は、出生児の血漿中に NHC が検出されている（4.4.2 参照）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。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における評価の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の臨床試験では、本薬の懸濁剤（ $\blacksquare$ mg/mL）及びカプセル剤（ $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ 又は 200 mg カプセル）が使用され、200 mg カプセルが市販用製剤とされた。各製剤を用いた臨床試験は表 19 のとおりであった。

表 19 臨床試験で使用された製剤の内訳

製剤の種類		臨床試験
懸濁剤 ($\blacksquare$ mg/mL)		MK-4482-004 試験
カプセル剤	$\blacksquare$ mg カプセル	MK-4482-004 試験
	$\blacksquare$ mg カプセル	MK-4482-004 試験、006 試験
	200 mg カプセル ^{a)}	MK-4482-001 試験、002 試験、004 試験、006 試験、008 試験、012 試験

a) 市販用製剤

血漿中本薬及び NHC 濃度の測定には、LC-MS/MS 法（定量下限 本薬：5.00 ng/mL、NHC：1.00 又は 5.00 ng/mL）が用いられ、PBMC 中の NHC-TP 濃度の測定には LC-MS/MS 法（定量下限：1.00 pmol/sample 又は 5.00 ng/mL）が用いられた。

6.1.1 食事の影響に関する検討（CTD 5.3.3.3：MK-4482-008 試験＜2021 年 4 月～9 月＞）

日本人健康成人男性（PK 評価例数：7 例）に、本薬 800 mg（カプセル剤）を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの NHC の PK が検討された²⁵⁾。

空腹時投与に対する食後投与における血漿中 NHC 濃度の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の最小二乗幾何平均値の比（食後/空腹時）[90%信頼区間] は、0.76 [0.67, 0.86] 及び 1.11 [1.02, 1.20] であり、血漿中 NHC 濃度推移は図 2 のとおりであった。

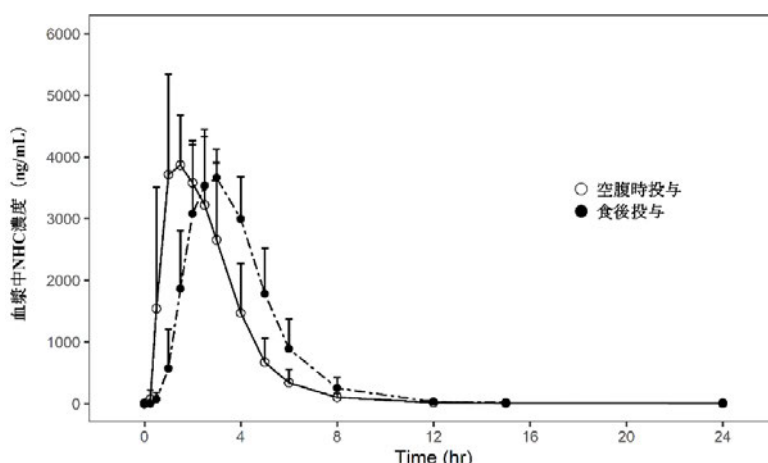


図 2 日本人健康成人男性に本薬を空腹時又は食後投与したときの血漿中 NHC 濃度推移

²⁵⁾ 空腹時に単回経口投与した後、10 日間のウォッシュアウト期間後に、高脂肪食摂取後の単回経口投与が実施された。

6.2 臨床薬理試験

健康被験者を対象とした PK 試験、PPK 解析及び曝露－反応解析等の結果が提出された。なお、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験については 4.2、4.3 及び 4.5 に記載する。

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.3：MK-4482-008 試験＜2021 年 4 月～9 月＞）

日本人健康成人男性を対象に、本薬（カプセル剤）を空腹時に単回経口投与したときの血漿中 NHC 及び PBMC 中 NHC-TP の PK が検討され、血漿中 NHC 及び PBMC 中 NHC-TP の濃度推移は図 3 及び図 4 のとおりであり、PK パラメータは表 20 及び表 21 のとおりであった。

表 20 日本人健康成人男性に本薬（カプセル剤）を空腹時に単回経口投与したときの血漿中 NHC の PK パラメータ

測定対象	投与量	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
血漿中 NHC	200 mg	6	1,210 (58.8)	1.00 [0.50, 5.00]	2,310 (21.7)	1.28 (13.9)
	400 mg	6	3,160 (11.6)	1.00 [1.00, 1.50]	6,390 (18.0)	8.37 (15.1)
	800 mg	7	4,750 (20.0)	1.50 [0.52, 2.50]	12,400 (15.5)	3.95 (113.3)
	1,600 mg	6	8,910 (21.5)	2.00 [1.00, 2.00]	26,300 (13.5)	5.50 (57.1)

幾何平均（幾何 CV%）、 t_{max} は中央値 [範囲]

表 21 日本人健康成人男性に本薬（カプセル剤）を空腹時に単回経口投与したときの PBMC 中 NHC-TP の PK パラメータ

測定対象	投与量	例数	C_{max} (μ mol/L)	t_{max} (h)	AUC_{last} (h· μ mol/L)	$t_{1/2}$ (h)
PBMC 中 NHC-TP	200 mg	5	10.3 (44.3)	8.00 [3.03, 12.02]	56.5 (192.5)	17.9 ^{a)}
	400 mg	6	27.9 (52.4)	3.00 [1.50, 5.00]	273 (34.8)	15.1 (49.5)
	800 mg	7	68.2 (51.2)	5.00 [5.00, 5.02]	648 (7.25)	13.1 (25.7) ^{b)}
	1,600 mg	6	95.5 (32.2)	4.00 [3.00, 8.00]	1,250 (26.5)	13.4 (14.9) ^{c)}

幾何平均（幾何 CV%）、 t_{max} は中央値 [範囲]

a) 1 例（個別値）、b) 6 例、c) 5 例

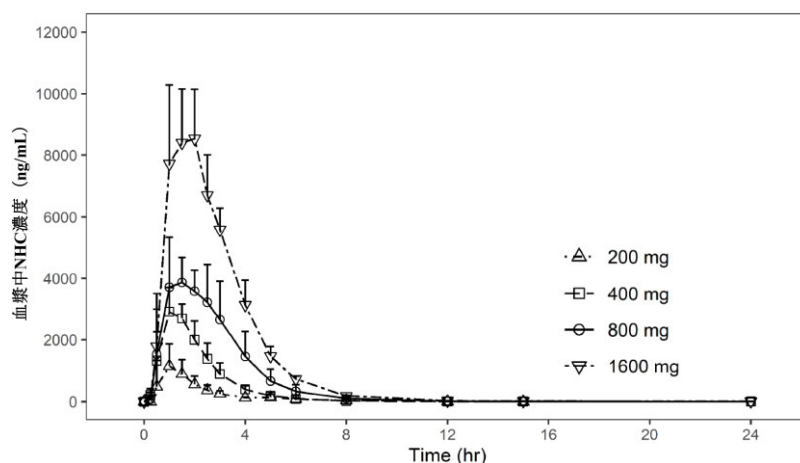


図 3 日本人健康成人男性に本薬を空腹時に単回経口投与したときの血漿中 NHC 濃度推移

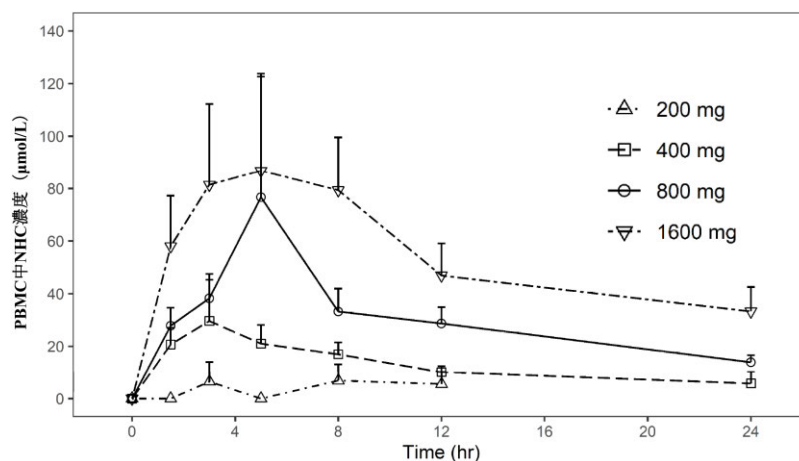


図4 日本人健康成人男性に本薬を空腹時に単回経口投与したときのPBMC中NHC-TP濃度推移

日本人健康成人男性を対象に、本薬（カプセル剤）を空腹時に1日2回6日間（6日目の投与は1回のみ）反復経口投与したときの血漿中NHC及びPBMC中NHC-TPのPKが検討され、濃度推移は図5及び図6のとおりであり、PKパラメータの結果は表22及び表23のとおりであった。

表22 日本人健康成人男性に本薬（カプセル剤）を空腹時に1日2回反復経口投与したときの血漿中NHCのPKパラメータ

測定対象	投与量	測定時点	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-12h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
血漿中 NHC	400 mg	1日目	15	2,340 (24.1)	1.50 [1.00, 2.00]	5,240 (17.1)	—
		6日目	15	2,320 (27.9)	1.50 [1.00, 2.00]	5,410 (19.9)	11.5 (18.6)
	800 mg	1日目	15	5,000 (15.5)	1.50 [1.00, 2.00]	12,100 (15.6)	—
		6日目	13	4,650 (20.8)	1.50 [1.00, 2.50]	12,600 (15.6)	10.2 (49.4)

幾何平均（幾何CV%）、 t_{max} は中央値〔範囲〕、—：未算出

表23 日本人健康成人男性に本薬（カプセル剤）を空腹時に1日2回反復経口投与したときのPBMC中NHC-TPのPKパラメータ

測定対象	投与量	測定時点	例数	C_{max} (μmol/L)	t_{max} (h)	AUC_{0-12h} (h·μmol/L)	$t_{1/2}$ (h)
PBMC中 NHC-TP	400 mg	1日目	15	21.0 (45.4)	3.00 [1.50, 5.00]	156 (25.7)	—
		6日目	15	48.9 (49.0)	3.00 [0, 8.00]	387 (38.0)	16.4 (42.2) ^{a)}
	800 mg	1日目	15	48.4 (40.1)	3.00 [1.50, 5.00]	364 (31.5)	—
		6日目	13	118 (36.0)	5.00 [1.50, 8.00]	975 (33.3)	19.2 (28.4) ^{b)}

幾何平均（幾何CV%）、 t_{max} は中央値〔範囲〕、—：未算出

a) 13例、b) 12例

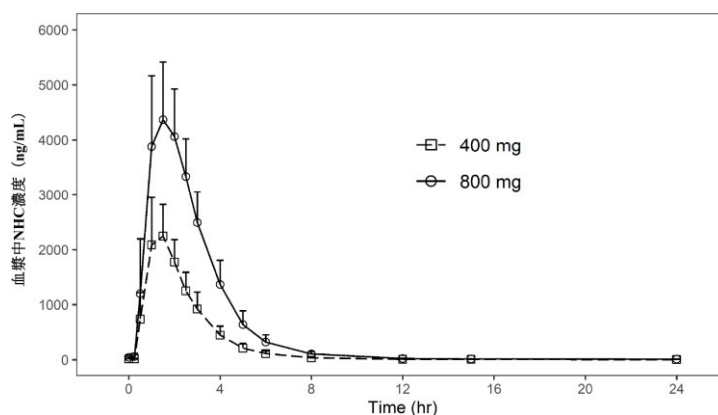


図5 日本人健康成人男性に本薬を反復経口投与したときの6日目投与後の血漿中NHC濃度推移

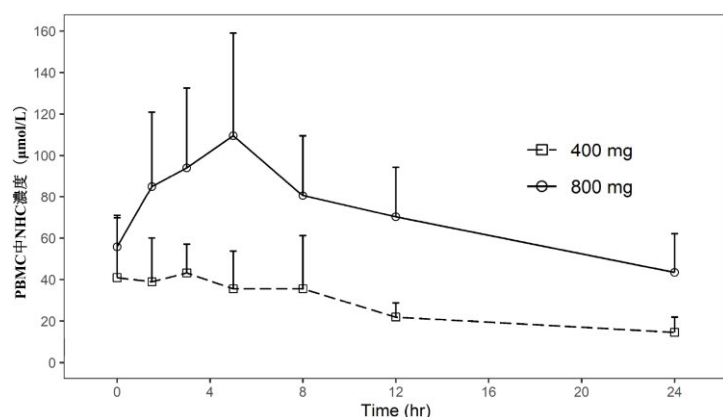


図6 日本人健康成人男性に本薬を反復経口投与したときの6日目投与後のPBMC中NHC-TP濃度推移

6.2.1.2 海外第I相試験（CTD 5.3.3.1：MK-4482-004試験＜2020年4月～8月＞、MK-4482-012試験＜2020年9月～12月＞）

外国人健康成人男女を対象に、本薬（懸濁剤又はカプセル剤）を空腹時に単回経口投与したときの血漿中本薬及びNHCのPKが検討された。血漿中本薬濃度は、概して定量下限付近で検出され、血漿中NHCのPKパラメータは表24のとおりであった。また、本薬投与24時間後までに投与量の0.82～6.70%（幾何平均）がNHCとして尿中に排泄された。

表24 外国人健康成人男女に本薬（懸濁剤又はカプセル剤）を空腹時に単回経口投与したときの血漿中NHCのPKパラメータ

製剤	投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
懸濁剤	50 mg	6	223 (46.2)	1.00 [0.517, 1.00]	415 (27.4)	0.945 (12.1)
	100 mg	6	454 (42.2)	1.00 [0.500, 1.50]	917 (27.5)	0.907 (10.1)
	200 mg	6	926 (12.6)	1.00 [0.500, 1.00]	1,810 (20.0)	1.02 (16.4)
	400 mg	6	1,850 (22.7)	1.00 [0.500, 1.00]	4,000 (20.2)	1.03 (8.86)
	600 mg	6	2,720 (27.0)	1.00 [1.00, 1.00]	6,120 (21.6)	1.06 (10.3)
	800 mg	6	3,640 (13.4)	1.00 [0.500, 1.00]	8,720 (10.4)	1.29 (7.10)
カプセル剤	1,200 mg	6	4,500 (17.9)	1.75 [1.00, 2.50]	13,800 (11.7)	1.81 (73.5)
	1,600 mg	6	6,350 (20.6)	1.50 [1.00, 2.00]	20,700 (31.4)	4.59 (71.6)

幾何平均（幾何CV%）、t_{max}は中央値 [範囲]

外国人健康成人男女を対象に、本薬（カプセル剤）を空腹時に1日2回6日間（6日目の投与は1回のみ）又は1日2回11日間（11日目の投与は1回のみ）反復経口投与したときの血漿中NHCのPKが検討され、血漿中NHCのPKパラメータは、表25及び表26のとおりであった。また、1日2回6日間反復経口投与の本薬最終投与時点から12時間後までに投与量の0.854～3.48%（幾何平均）がNHCとして尿中に排泄された。

表 25 外国人健康成人男女に本薬（カプセル剤）を空腹時に 1 日 2 回 6 日間反復経口投与したときの血漿中 NHC の PK パラメータ

製剤	投与量	測定 時点	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
カプセル剤	50 mg	1 日目	6	223 (19.4)	1.00 [1.00, 1.00]	444 (17.3)	0.937 (14.0)
		6 日目	6	188 (8.67)	1.00 [1.00, 1.50]	414 (16.2)	0.968 (15.5)
	100 mg	1 日目	6	395 (18.5)	1.25 [1.00, 2.03]	835 (19.9)	0.918 (9.08)
		6 日目	6	434 (14.0)	1.25 [1.00, 1.50]	947 (15.7)	0.970 (15.8)
	200 mg	1 日目	6	766 (16.3)	1.50 [1.00, 1.50]	1,640 (15.5)	0.960 (10.4)
		6 日目	6	742 (32.1)	1.50 [0.500, 1.50]	1,720 (26.0)	1.24 (36.4)
	300 mg	1 日目	6	1,280 (15.2)	1.50 [1.00, 1.50]	3,080 (17.4)	1.09 (17.7)
		6 日目	6	1,100 (20.6)	1.50 [1.00, 2.00]	2,980 (16.3)	1.71 (47.1)
	400 mg	1 日目	6	1,530 (23.2)	1.50 [1.00, 2.00]	3,790 (19.5)	1.05 (13.1)
		6 日目	6	1,470 (20.9)	1.50 [1.00, 1.50]	3,730 (21.6)	1.20 (9.58) ^{a)}
	600 mg	1 日目	6	2,160 (31.4)	1.75 [1.00, 6.00]	6,110 (26.9)	1.16 (3.50) ^{a)}
		6 日目	6	2,240 (20.9)	1.75 [1.50, 2.50]	7,250 (28.1)	13.8 ^{b)}
	800 mg	1 日目	6	2,770 (13.3)	1.75 [1.50, 2.50]	8,180 (21.5)	1.18 (7.28)
		6 日目	5	2,970 (16.8)	1.50 [1.00, 2.02]	8,450 (18.5)	7.08 (154) ^{c)}

幾何平均（幾何 CV%）、t_{max} は中央値 [範囲]、－：未算出

a) 5 例、b) 1 例（個別値）、c) 4 例

表 26 外国人健康成人男女に本薬（カプセル剤）を 1 日 2 回 11 日間反復経口投与したときの血漿中 NHC の PK パラメータ

製剤	投与量	測定 時点	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
カプセル剤	400 mg	1 日目	6	2,157 (19.6)	1.50 [0.50, 1.55]	4,666 (15.6)	－
		11 日目	6	2,177 (25.8)	1.50 [0.57, 2.00]	5,262 (17.6)	16.4 (117.0)
	600 mg	1 日目	6	2,851 (29.4)	1.50 [1.50, 2.00]	6,921 (23.4)	－
		11 日目	6	2,312 (33.3)	1.75 [1.50, 2.00]	7,025 (32.6)	20.6 (22.7)
	800 mg	1 日目	12	3,629 (54.5)	1.98 [1.50, 4.00]	9,876 (38.3)	－
		11 日目	12	4,199 (34.2)	1.50 [1.50, 2.02]	11,743 (28.5)	20.6 (11.0)

幾何平均（幾何 CV%）、t_{max} は中央値 [範囲]、－：未算出

6.2.2 血漿中薬物濃度－反応解析による QT/QTc 間隔延長リスクの評価（CTD 5.3.5.3 : 06G3K2）

海外第 I 相試験（MK-4482-004 試験）において、外国人健康成人に本薬 1,200 若しくは 1,600 mg 又はプラセボを単回経口投与、又は本薬 50、100、200、300、400、600 若しくは 800 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 6 日間（6 日目の投与は 1 回のみ）反復経口投与したときの NHC の血漿中濃度（6.2.1.2 参照）及び心電図データに基づき、線形混合効果モデルを用いて、NHC の血漿中濃度と Fridericia 式による補正 QTc 間隔のベースラインからの変化量（ΔQTcF）の関係が検討された。

本薬 1,600 mg 単回投与時とプラセボ投与時の ΔQTcF の差（ΔΔQTcF）の最小二乗平均 [90%信頼区間] は、－0.565 [－4.785, 3.655] ms と予測され、90%信頼区間の上限は 10 ms を下回った。

6.2.3 PPK 解析（CTD 5.3.5.3 : 07ZRF9）

本薬の懸濁剤又はカプセル剤を用いた臨床試験 [海外第 I 相試験（MK-4482-004 試験）、海外第 II a 相試験（MK-4482-006 試験）、海外第 II /III 相試験（MK-4482-001 試験の第 II 相パート）及び国際共同第 II /III 相試験（MK-4482-002 試験の第 II 相及び第 III 相パート）] の 1,207 例 [性別（男性：624 例、女性：583 例）、製剤（懸濁剤：36 例、カプセル剤：1,171 例）、健康状態（健康被験者：100 例、非入院患者：911 例、入院患者：196 例）] から得られた 4,202 点の NHC の血漿中濃度データを用いて PPK 解析（使用ソフトウェア：NONMEM version 7.3）が実施された²⁶⁾。

²⁶⁾ PPK 解析の対象とされた被験者の他の各背景項目（中央値 [範囲] 又は例数）は、以下のとおり。

体重：85.0 [36.1, 172] kg、BMI：30.4 [14.3, 68.6] kg/m²、年齢：46 [18, 91] 歳、eGFR：86.7 [32.2, 168] mL/min/1.73 m²、人種（White or Caucasian：805 例、Black or African American：63 例、American Indian or Alaska Native：66 例、Native Hawaiian or other Pacific Islander：1 例、Asian：43 例、Other：229 例）、肝機能（Modified Child-Pugh 分類 Nomal：1,144 例、Mild：60 例、Moderate：3 例）

共変量の検討について、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）の第Ⅱ相パート終了後に別途実施された PPK 解析で組み込まれていた共変量〔CL/F に対して体重が、Vc/F に対して性別及び BMI が、吸収プロセスに対して食事の影響（空腹時投与又は高脂肪食の食後投与）、製剤の影響（懸濁剤又はカプセル剤）及び健康状態（健康被験者、非入院患者又は入院患者）〕に対する変数減少法により検討された。

その結果、最終モデルは、トランジットコンパートメントを含む吸収過程及び1次消失過程を伴う2-コンパートメントモデルで記述された。CL/F に対して体重が、Vc/F に対して性別及び BMI が、平均移行時間に対して食事の影響（空腹時投与又は高脂肪食の食後投与）及び製剤の影響（懸濁剤又はカプセル剤）が、それぞれ共変量として選択された。

最終モデル及び臨床試験に組み入れられた被験者のデータからベイズ法により推定した個々の PK パラメータを用いて、被験者の背景項目ごとに本薬 800 mg を1日2回5日間投与したときの投与5日目の NHC の推定曝露量（AUC_{0-12h}、C_{trough}）の分布を評価した結果、共変量として選択された背景項目も含め NHC の曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼす背景項目は認められなかった²⁷⁾。

最終モデルを用い、SARS-CoV-2 による感染症患者に本薬 1 回 800 mg を1日2回5日間反復経口投与したときの PK パラメータが推定され、結果は表 27 のとおりであった。

表 27 SARS-CoV-2 による感染症患者^{a)}に本薬 1 回 800 mg を1日2回5日間反復経口投与したときの5日目における血漿中 NHC の PK パラメータ（推定値）

例数	PK パラメータ		
	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{12h} (ng/mL)
1,107 例	8,810 (41.2)	2,600 (31.7) ^{b)}	30.9 (115)

幾何平均 (CV%)

a) 001 試験、002 試験及び 006 試験

b) 185 例

6.2.4 曝露－反応解析（CTD 5.3.5.3：08074R、07YDDS）

PPK 解析モデル（6.2.3 参照）を用いて推定された本薬 1 回 200、400 又は 800 mg を1日2回投与したときの AUC_{0-12h} と、有効性に関する3つの指標（①投与5日目のウイルス量のベースラインからの変化量〔海外第Ⅱa相試験（MK-4482-006 試験）、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〕、②入院又は死亡〔国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）第Ⅲ相パート〕及び③本薬による SARS-CoV-2 RNA 塩基の変異数（LNS エラー数）〔海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-001 試験）、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）第Ⅱ相パート〕を用いて本薬の曝露－反応関係が検討された。推定された各反応指標と本薬の曝露量（AUC_{0-12h}）の関係は図7のとおりであった。

²⁷⁾ 本薬 1 回 800 mg を1日2回5日間反復経口投与したときの AUC_{0-12h} について、背景項目として、年齢、体重、BMI、性（男、女）、人種（White or Caucasian、Black or African American、American Indian or Alaska Native、Asian、Other）、民族（Non-Hispanic or Latino、Hispanic or Latino）、腎機能（MDRD 式に基づく腎機能障害の程度が正常、軽度、中等度）、肝機能（Modified Child-Pugh 分類が正常、軽度）、健康状態（健康被験者、非入院患者、入院患者）、製剤（懸濁剤、カプセル剤）、食事状況（空腹時、高脂肪食後）及びレムデシビル使用の有無別の経験ベイズ推定値を算出した結果、曝露比（対象集団/参照集団）の幾何平均及びその 90%信頼区間が 0.7～2.0 を超える集団は認められなかった。

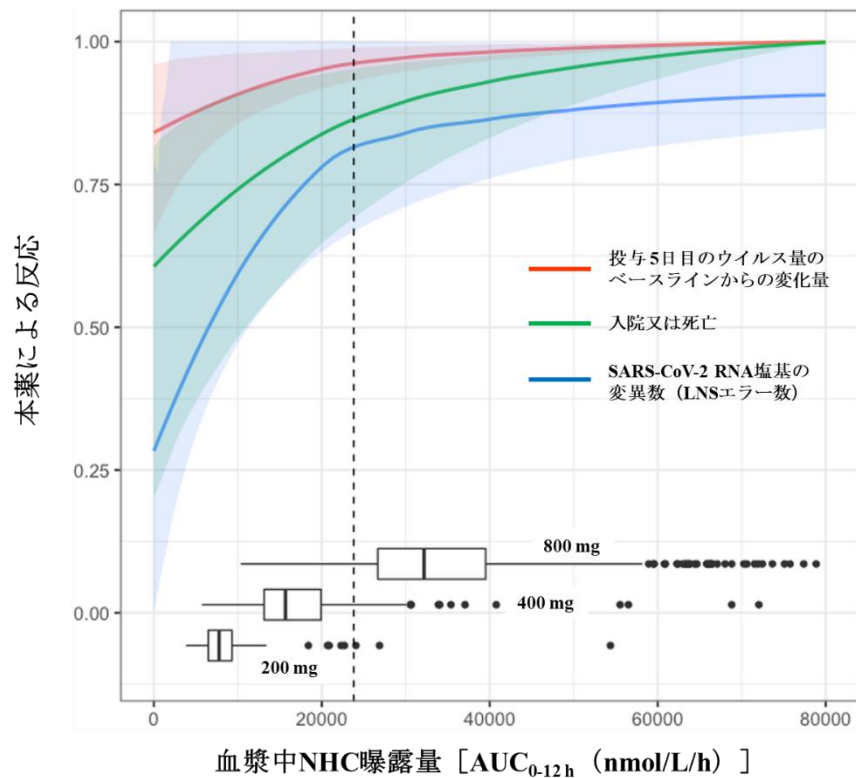


図7 血漿中 NHC 曝露量と有効性指標に係る曝露－反応関係
 Y 軸：各曝露－反応モデルの推定 E_{max} 値を最大値と仮定した相対値。
 実線は平均値、影付きの領域は 90%信頼区間。
 X 軸：PPK 解析モデルより推定された血漿中 NHC の曝露量 (AUC_{0-12h})。
 箱ひげ図の実線は中央値、上底は 75%ile、下底は 25%ile。
 破線：SARS-CoV-2 による感染症患者に本薬 800 mg 1 日 2 回投与時の
 AUC_{0-12h} の幾何平均値の 70%値。

6.R 機構における評価の概略

6.R.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）の第Ⅲ相パートにおける用法・用量の設定根拠について

承認取得者は、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）の第Ⅲ相パートにおける用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-001 試験）の第Ⅱ相パート及び国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）の第Ⅱ相パートのデータを用い、ウイルス学的評価項目〔本薬による SARS-CoV-2 RNA 塩基の変異数（LNS エラー数）がベースラインから 20、35 又は 50 超²⁸⁾増加した被験者の割合〕を指標とした曝露－反応解析を行った結果、ウイルス学的効果は、本薬 800 mg を 12 時間間隔で投与した場合に、本薬 200 mg 又は 400 mg を 12 時間間隔で投与した場合よりも大きかった（図 8）。さらに、本薬群ではプラセボ群よりも高い LNS エラー数が認められた。この結果は、本薬の作用機序（3.R.1 参照）と矛盾しない結果であり、投与 5 日目におけるウイルス RNA の LNS エラー数は 800 mg 群が最も高かった。また、当該 2 試験において、本薬 200、400 又は 800 mg 群とプラセボ群で有害事象の発現割合が大きく異ならなかったこと等も踏まえ、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）の第Ⅲ相パートにおける用法・用量を本薬 800 mg を 1 日 2 回と設定した。

²⁸⁾ ベースラインからの SARS-CoV-2 RNA 塩基変異数（10,000 塩基あたり）を算出。なお、MERS-CoV を用いた検討において、本薬による塩基変異数が 10～30 のときにウイルス阻害につながる事が示されていた（Sci Transl Med 2020; 12: eabb5883）ため、SARS-CoV-2 でも同様であると仮定して検討に用いた。

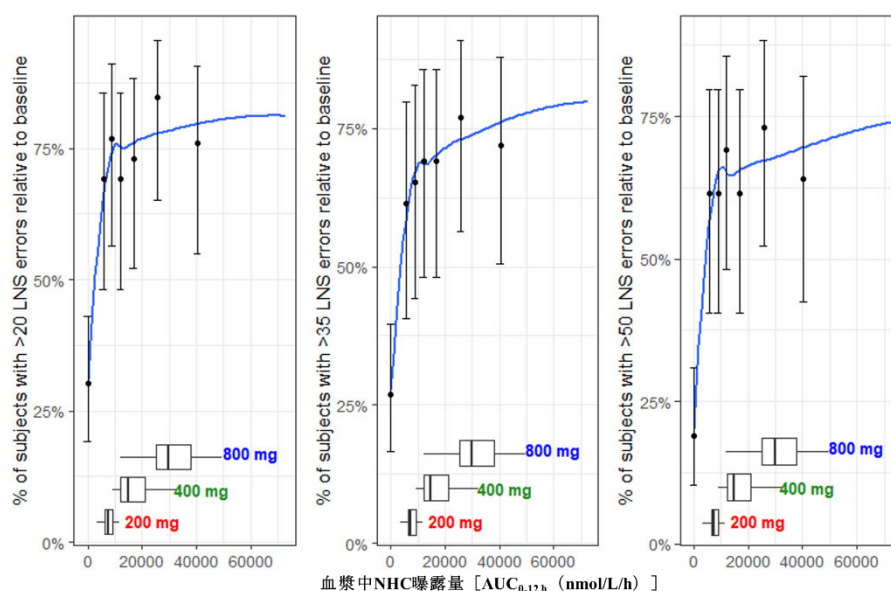


図8 血漿中NHC曝露量と一定のLNSエラー数を示した患者割合に係る曝露－反応関係

Y 軸：ベースライン時より一定（左：20、中央：35、右：50）のLNSエラー数を示した患者の割合。実線は予測値の平均値。縦棒は実測値の平均値及び95%信頼区間。
X 軸：PPK解析モデルより推定された本剤投与時の血漿中NHCの曝露量（ AUC_{0-12h} ）。箱ひげ図の実線は中央値、上底は75%ile、下底は25%ile。

なお、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）の第Ⅲ相パートにおける本剤の用法・用量の設定根拠の適切性は、当該パートのデータも加えて実施された曝露－反応解析（6.2.4 参照）の結果からも支持されていると考える。

機構は、臨床薬理の観点から承認取得者の説明は受入れ可能と考える。

6.R.2 日本人及び外国人における本剤の薬物動態の比較について

承認取得者は、本剤投与時のPKの国内外差について、以下のように説明している。

健康被験者におけるPKについて、日本人（MK-4482-008 試験）及び外国人（MK-4482-004 試験）に対して本剤1回800 mgを1日2回6日間（6日目の投与は1回のみ）反復経口投与したときの血漿中NHCの曝露量（ AUC 及び C_{max} ）は表28のとおりであり、外国人よりも日本人で高い傾向が認められた。日本人（MK-4482-008 試験）及び外国人（MK-4482-004 試験）の被験者の体重（平均値）は、それぞれ62.18 kg 及び78.10 kg と不均衡が認められたため、日本人（008 試験）の被験者と同程度の体重の外国人（MK-4482-001 試験の第Ⅱ相パート及び002 試験の第Ⅱ相パートにおけるSARS-CoV-2による感染症患者的のうち、体重の第一四分位に含まれる被験者）でのNHCの曝露量を比較したところ同程度であった（表28）。また、PPK解析（6.2.3 参照）による002 試験の第Ⅲ相パートの被験者におけるNHCの曝露量（ AUC_{0-12h} ）の事後推定値は、日本人被験者（4例）で、体重が同程度の外国人被験者の曝露分布の範囲内であった。したがって、日本人と外国人におけるNHCの曝露量の差異は、体重に起因するものと考えられた。

表 28 日本人及び外国人に本薬 1 回 800 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中 NHC の PK パラメータ

	日本人 健康被験者 (008 試験)	外国人 健康被験者 (004 試験)	外国人の SARS-CoV-2 による感染症患者 (001 試験の第 II 相パート及び 002 試験の第 II 相パート) ^{b)}			
			Q1 ^{a)}	Q2 ^{a)}	Q3 ^{a)}	Q4 ^{a)}
例数	13	5	35	24	31	38
体重 (kg)	62.18 (4.74)	78.10 (5.26)	61.65 (6.70)	78.43 (3.09)	90.08 (3.70)	109.08 (12.39)
AUC _{0-12h} (nmol/L/h)	49,300 (7,380)	32,500 (5,440)	47,900 (47,900)	46,600 (28,900)	35,000 (21,600)	25,300 (8,160)
C _{max} (nmol/L)	18,300 (3,570)	11,600 (1,840)	14,200 (5,560)	11,600 (3,830)	9,990 (2,510)	7,800 (1,460)

平均 (標準偏差)

a) 体重の四分位数 (kg) : Q1 [48 以上, 72 以下]、Q2 [72 超, 83 以下]、Q3 [83 超, 96 以下]、Q4 [96 超, 172 以下]

b) 海外第 I 相試験 (MK-4482-004 試験)、海外第 II/III 相試験 (MK-4482-001 試験) の第 II 相パート及び国際共同第 II/III 相試験 (MK-4482-002 試験) の第 II 相パートから得られたデータを用いた PPK 解析による推定値

機構は、以下のように考える。

日本人における NHC の曝露量について、外国人と比較して高値を示す傾向が認められていることから、日本人患者における本薬投与時の安全性については、臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえて検討する必要がある (7.R.2 参照)。

6.R.3 肝機能障害及び腎機能障害が本薬の薬物動態に与える影響について

承認取得者は、肝機能障害が本薬の薬物動態に与える影響について以下のように説明している。

本薬は、消化管及び肝臓に存在する CES1 及び CES2 の基質であり、吸収及び初回通過時に速やかに NHC に加水分解される。NHC は細胞内に取り込まれた後、NHC-TP に代謝される。また、NHC は生体内に広範に分布する細胞内酵素により、内因性ピリミジンに変換される²⁹⁾。

以上の本薬の代謝プロファイルを踏まえると、肝臓を介した消失は NHC の主な消失経路ではなく、肝機能障害は NHC の消失に大きな影響を及ぼさないと考えられることから、肝機能障害が本薬の薬物動態に影響を与える可能性は低い。

また、承認取得者は、腎機能障害が本薬の薬物動態に与える影響について以下のように説明している。

外国人健康被験者を対象とした海外第 I 相試験 (MK-4482-004 試験) において、本薬投与時の NHC の尿中排泄率は 10%未満であり消失に対する腎排泄の寄与は限定的であった (6.2.1.2 参照)。また、これまでに実施した臨床試験データを用いた PPK 解析 (6.2.3 参照) では、正常な腎機能³⁰⁾を有する被験者 543 例、軽度腎機能障害者 580 例、中等度腎機能障害者 84 例のデータが含まれていたが、当該 PPK 解析の結果、軽度及び中等度の腎機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響は認められなかった。重度の腎機能障害を有する被験者における本薬の投与経験はないが、本薬の排泄における腎排泄の寄与は小さいこと、重度腎機能障害では CYP の遺伝子発現の変動が知られているものの NHC の消失には CYP が寄与しないこと等の本薬及び NHC の消失経路を踏まえると、重度腎機能障害は NHC の消失に大きな影響を及ぼさないと考えられることから、腎機能障害が本薬の薬物動態に影響を与える可能性は低い。

機構は、臨床薬理の観点から承認取得者の説明は受入れ可能と考える。

²⁹⁾ *in vitro* において、ミトコンドリアのアミドオキシム還元成分 mARC1 及び mARC2 は NHC をシチジンに変換すること (Chem Res Toxicol 2012; 25:2443-50)、シチジンデアミナーゼは NHC をウリジンに速やかに変換することが報告されている (4.3.2 参照)。

³⁰⁾ 腎機能障害の程度 [eGFR (mL/min/1.73 m²) が 90 以上 : 正常、60 以上 90 未満 : 軽度、30 以上 60 未満 : 中等度、30 未満 : 重度] は、MDRD 式に基づく以下の算出式に基づき分類された。

eGFR (mL/min/1.73 m²) = 175 × 血清クレアチニン^{-1.154} × 年齢^{-0.203} × [0.742 (女性の場合)] × [1.212 (黒人の場合)]

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における評価の概略

有効性及び安全性に関する主な資料として、表 29 に示す臨床試験成績が提出された。

表 29 主な臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概要	主な評価項目
評価	海外	MK-4482-006	II a	SARS-CoV-2 による感染症患者	204 例 ①23 例 ②64 例 ③55 例 ④62 例	①本薬 200 mg、②本薬 400 mg、③本薬 800 mg 又は④プラセボを 1 日 2 回 5 日間経口投与	抗ウイルス活性 安全性
参考	海外	MK-4482-001	II / III	SARS-CoV-2 による感染症患者	304 例 ①75 例 ②75 例 ③76 例 ④78 例	①本薬 200 mg、②本薬 400 mg、③本薬 800 mg 又は④プラセボを 1 日 2 回 5 日間経口投与	有効性 安全性
評価	国際共同	MK-4482-002	II / III	SARS-CoV-2 による感染症患者	＜第 II 相パート＞ 302 例 ①75 例 ②77 例 ③76 例 ④74 例	＜第 II 相パート＞ ①本薬 200 mg、②本薬 400 mg、③本薬 800 mg 又は④プラセボを 1 日 2 回 5 日間経口投与	有効性 安全性
					＜第 III 相パート＞ 1,433 例 ^{a)} ①716 例 ②717 例	＜第 III 相パート＞ ①本薬 800 mg 又は②プラセボを 1 日 2 回 5 日間経口投与	

a) 無作為化されたすべての被験者

7.1 第 II 相試験

7.1.1 海外第 II a 相試験（CTD 5.3.5.1 : 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³¹⁾）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³²⁾ が、米国で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 30 のとおりであった。

³¹⁾ 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。

³²⁾ 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。

表 30 主な選択・除外基準

選択基準	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） 2. 症状発現から治験薬投与開始まで 168 時間以内 ^{a)} と見込まれる 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） ^{b)} が認められる 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
除外基準	1. 入院や早急な治療を要する 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 3. 血小板数 100,000/ μ L 未満 ^{c)} 又は無作為化前 5 日以内に血小板輸血を受けた患者 4. 透析中又は eGFR が 30 mL/min/1.73 m ² 未満 ^{d)} 5. AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超 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 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 ^{e)} ）を有する 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 9. CD4 が 200/mm ³ 未満又はスクレオシドアナログで治療中の HIV 患者 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

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：熱っぽさ又は寒寒の訴えを含む。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/ μ L 未満から 100,000/ μ 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 m²未満から 30 mL/min/1.73 m²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 若しくは 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³³⁾ 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³⁴⁾ は表 31 及び図 9 のとおりであった。

表 31 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 ^{a)}	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。

³³⁾ 服薬コンプライアンスに関する懸念が理由とされた。

³⁴⁾ 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。

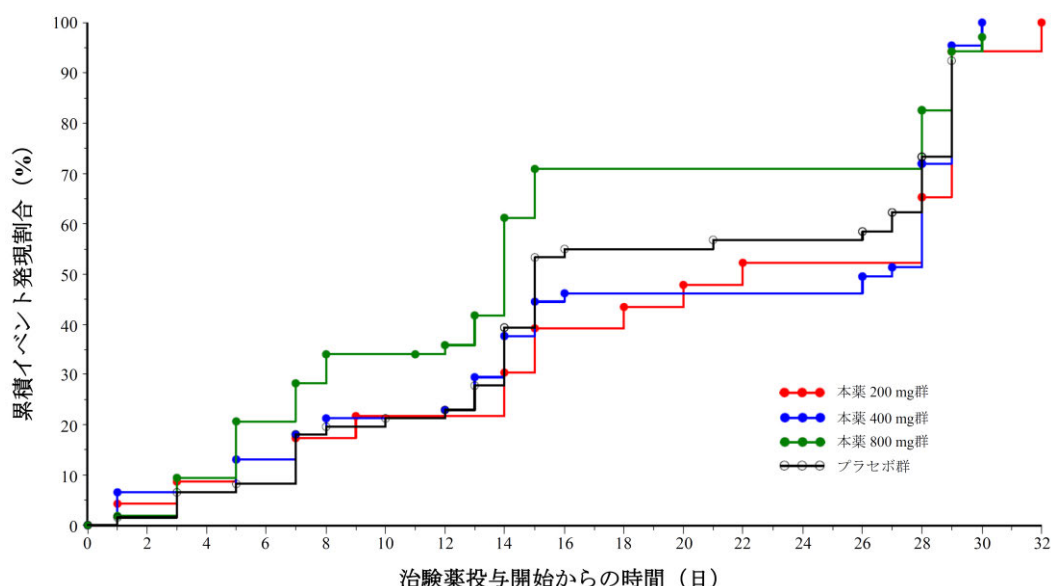


図9 RT-PCR 検査結果が陰性となった検体採取日までの時間の Kaplan-Meier 曲線（鼻咽頭ぬぐい検体）（MITT 集団）

安全性³⁵⁾について、有害事象及び副作用³⁶⁾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 32 のとおりであった。

表 32 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

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は否定された。

³⁵⁾ 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

³⁶⁾ 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

7.2 第Ⅱ/Ⅲ相試験

7.2.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1：MK-4482-001 試験＜2020 年 10 月～継続中 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：第Ⅱ相パート 300 例（各群 75 例）³⁷⁾〕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、スペイン等の 16 の国又は地域で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 33 のとおりであった。

なお、本試験では 3 回の中間解析が計画された³⁸⁾（第Ⅱ相パートで 2 回、第Ⅲ相パートで 1 回）。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 MK-4482-002 試験（第Ⅱ相パート、7.2.2.1 参照）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及び試験継続の可否の検討を目的に本試験（第Ⅱ相パート）の 300 例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、3 回目は本薬の無益性又は早期の有効性を確認することを目的に本試験（第Ⅲ相パート）で見込まれる持続的な回復のイベント数の約 50%が観察された時点で実施する計画とされた。しかしながら、2 回目の中間解析結果を踏まえて、eDMC から安全性上の懸念はないものの有効性が期待できないとの勧告を受け、治験依頼者は第Ⅲ相パートへの組入れを実施しなかったため、本項には 2 回目の中間解析結果（第Ⅱ相パートの最終解析結果）を示す。

³⁷⁾ 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、群間の差を $-0.75 \sim -1.25$ 、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。

³⁸⁾ 中間解析結果は、外部データモニタリング委員会（eDMC）及び本試験の実施に直接的には関連していない治験依頼者のメンバーで構成された社内データモニタリング委員会（siDMC）により評価された。

表 33 主な選択・除外基準

選択基準	1. SARS-CoV-2 陽性（無作為化前 10 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^{a)} 発現が無作為化前 10 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^{b)} が 1 つ以上認められる 3. SARS-CoV-2 による感染症のために入院での治療を要する（公衆衛生上の理由又は隔離のみを目的とした入院を除く） 4. 以下の定義における、軽症、中等症又は重症の SARS-CoV-2 による感染症患者 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。 【軽症】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、SpO₂ が 93% 超^{c)} 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^{d)}、ショック状態^{e)}、多臓器機能不全^{f)} 【中等症】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 ・ SpO₂ が 93% 超^{c)} ・ SpO₂ 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^{d)}、ショック状態^{e)}、多臓器機能不全^{f)} 【重症】①及び②を満たす。 ①次のうち、1 つ以上が認められる 安静時の息切れ、呼吸数が 30 回/分以上、心拍数が 125 回/分以上、 SpO₂ が 93% 以下^{c)}、SpO₂ 値に関わらず 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た、SpO₂ 値に関わらず SARS-CoV-2 による感染症のために 2 L/min 超の酸素投与を要する、PaO₂/FiO₂ が 300 未満 ②次のいずれも認められない 呼吸不全^{d)}、ショック状態^{e)}、多臓器機能不全^{f)} 5. 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
除外基準	1. 呼吸不全^{d)}、ショック状態^{e)} 又は多臓器機能不全^{f)} のうち、少なくとも 1 つ以上を有する致死的な SARS-CoV-2 による感染症の患者 2. 透析中又は eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満 3. 直近の HIV RNA 量が 50 copies/mL 超又は CD4 が 200 cell/mm³ 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 500/mm³ 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）

a) 具体的な症状の規定なし。

b) 発熱（38.0℃超）、悪寒、咳、咽頭痛、労作時の息切れ又は呼吸困難、疲労、鼻閉、鼻水、頭痛、筋肉又は体の痛み、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責任医師等が判断した場合

用法・用量は、本薬 200 mg、400 mg 若しくは 800 mg 又はプラセボを 1 日 2 回³⁹⁾、5 日間経口投与することとされた。

無作為化された 304 例（本薬 200 mg 群 75 例、本薬 400 mg 群 75 例、本薬 800 mg 群 76 例、プラセボ群 78 例）のうち、治験薬が 1 回以上投与された 293 例（本薬 200 mg 群 73 例、本薬 400 mg 群 73 例、本薬 800 mg 群 72 例、プラセボ群 75 例）が安全性解析対象集団及び MITT 集団とされ、MITT 集団が有効性解析対象集団とされた。

³⁹⁾ 12 時間（±2 時間）間隔で投与することとされた。

無作為化 29 日目までの試験中止例⁴⁰⁾は 35 例（本薬 200 mg 群 11 例、本薬 400 mg 群 13 例、本薬 800 mg 群 6 例、プラセボ群 5 例）であり、その内訳は、死亡 13 例（本薬 200 mg 群 5 例、本薬 400 mg 群 4 例、本薬 800 mg 群 3 例、プラセボ群 1 例）、追跡不能 4 例（本薬 200 mg 群 1 例、本薬 400 mg 群 1 例、本薬 800 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例）、治験責任医師等の判断による中止 1 例（本薬 400 mg 群）、被験者の申し出による中止 17 例（本薬 200 mg 群 5 例、本薬 400 mg 群 7 例、本薬 800 mg 群 2 例、プラセボ群 3 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 日目までの持続的な回復⁴¹⁾までの時間は表 34 のとおりであった。また、無作為化 29 日目までの理由を問わない死亡⁴²⁾が認められた被験者の割合（MITT 集団）は、本薬 200 mg 群 5.5%（4/73 例）、本薬 400 mg 群 11.0%（8/73 例）、本薬 800 mg 群 4.2%（3/72 例）、プラセボ群 2.7%（2/75 例）であった。

表 34 無作為化 29 日目までにおける無作為化から持続的な回復までの時間（MITT 集団）

		本薬 200 mg 群	本薬 400 mg 群	本薬 800 mg 群	プラセボ群
全体	例数	73	73	72	75
	回復した例数 (%)	56 (76.7)	56 (76.7)	59 (81.9)	61 (81.3)
	中央値 [95%信頼区間] (日)	9.0 [7.0, 10.0]	9.0 [8.0, 10.0]	9.0 [8.0, 11.0]	9.0 [8.0, 11.0]
	ハザード比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.99 [0.68, 1.45]	1.13 [0.78, 1.65]	1.01 [0.69, 1.47]	—
60 歳超	例数	30	29	30	31
	回復した例数 (%)	17 (56.7)	20 (69.0)	22 (73.3)	23 (74.2)
	中央値 [95%信頼区間] (日)	14.0 [9.0, —]	9.0 [9.0, 14.0]	12.0 [8.0, 16.0]	11.0 [7.0, 13.0]
	ハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.60 [0.32, 1.13]	0.88 [0.49, 1.61]	0.86 [0.48, 1.54]	—
SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する	例数	50	56	56	54
	回復した例数 (%)	35 (70.0)	43 (76.8)	47 (83.9)	44 (81.5)
	中央値 [95%信頼区間] (日)	10.0 [8.0, 13.0]	9.0 [8.0, 10.0]	9.0 [7.0, 11.0]	9.0 [7.0, 11.0]
	ハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.74 [0.48, 1.16]	0.97 [0.63, 1.48]	0.97 [0.64, 1.46]	—
SARS-CoV-2 による感染症の症状の発現から 5 日以内	例数	17	14	16	19
	回復した例数 (%)	12 (70.6)	9 (64.3)	15 (93.8)	17 (89.5)
	中央値 [95%信頼区間] (日)	13.0 [7.0, 26.0]	10.0 [5.0, 26.0]	8.5 [6.0, 12.0]	9.0 [8.0, 14.0]
	ハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.51 [0.24, 1.10]	0.65 [0.28, 1.47]	1.11 [0.55, 2.23]	—

—：該当なし

a) 投与群、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）、年齢（60 歳以下又は 60 歳超）及び無作為化以前におけるレムデシビル投与の有無を共変量とした層別 Cox 回帰モデル

b) 投与群を共変量とした単変量 Cox 回帰モデル

安全性⁴³⁾について、有害事象及び副作用⁴⁴⁾は、本薬 200 mg 群で 54.8%（40/73 例）及び 11.0%（8/73 例）、本薬 400 mg 群で 49.3%（36/73 例）及び 8.2%（6/73 例）、本薬 800 mg 群で 62.5%（45/72 例）及び 13.9%（10/72 例）、プラセボ群で 61.3%（46/75 例）及び 21.3%（16/75 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 35 のとおりであった。

⁴⁰⁾ MITT 集団における試験中止例

⁴¹⁾ 持続的な回復は、「無作為化 29 日目までにおいて被験者が生存しており、かつ、入院していない（再入院し退院した場合を含む）又は治験責任医師等が医学的に退院が可能な状態であると判断した場合」と定義された。

⁴²⁾ 無作為化 29 日目の死亡の有無に関する情報が欠測していた被験者は死亡と取り扱われた。また、本薬 200 mg 群の 1 例は無作為化 31 日目に死亡したものの、無作為化 29 日目では生存していたため、当該評価項目では生存と取り扱われた。

⁴³⁾ 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

⁴⁴⁾ 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 35 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 (73 例)	本薬 400 mg 群 (73 例)	本薬 800 mg 群 (72 例)	プラセボ群 (75 例)	本薬 200 mg 群 (73 例)	本薬 400 mg 群 (73 例)	本薬 800 mg 群 (72 例)	プラセボ群 (75 例)
全体	40 (54.8)	36 (49.3)	45 (62.5)	46 (61.3)	8 (11.0)	6 (8.2)	10 (13.9)	16 (21.3)
ALT 増加	4 (5.5)	5 (6.8)	7 (9.7)	8 (10.7)	2 (2.7)	2 (2.7)	1 (1.4)	3 (4.0)
COVID-19	7 (9.6)	6 (8.2)	5 (6.9)	7 (9.3)	0	0	0	0
AST 増加	3 (4.1)	5 (6.8)	5 (6.9)	3 (4.0)	1 (1.4)	2 (2.7)	0	2 (2.7)
細菌性肺炎	1 (1.4)	0	4 (5.6)	0	0	0	0	0
呼吸不全	3 (4.1)	4 (5.5)	3 (4.2)	4 (5.3)	0	0	0	0
COVID-19 肺炎	0	1 (1.4)	3 (4.2)	5 (6.7)	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (4.2)	3 (4.0)	0	1 (1.4)	0	0
悪心	2 (2.7)	1 (1.4)	3 (4.2)	1 (1.3)	0	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.3)
気縦隔症	0	1 (1.4)	3 (4.2)	1 (1.3)	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (2.7)	3 (4.1)	2 (2.8)	1 (1.3)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.3)
下痢	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.8)	2 (2.7)	0	1 (1.4)	0	2 (2.7)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.4)	3 (4.1)	2 (2.8)	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
急性呼吸不全	3 (4.1)	0	2 (2.8)	2 (2.7)	0	0	0	0
肺炎	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.3)	0	0	0	0
急性腎障害	1 (1.4)	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (1.4)	0	2 (2.8)	0	0	0	1 (1.4)	0
血小板数減少	0	0	2 (2.8)	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)	0
低マグネシウム血症	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0
血中 ALP 増加	0	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.7)	0	1 (1.4)	0	1 (1.3)
不安	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.7)	0	0	0	0
アミラーゼ増加	0	1 (1.4)	1 (1.4)	3 (4.0)	0	1 (1.4)	0	1 (1.3)
消化不良	0	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.7)	0	0	1 (1.4)	1 (1.3)
低カリウム血症	0	2 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.3)	0	0	0	0
高血圧	1 (1.4)	2 (2.7)	1 (1.4)	0	0	0	0	0
発疹	1 (1.4)	0	1 (1.4)	2 (2.7)	0	0	0	0
貧血	0	2 (2.7)	1 (1.4)	0	0	0	0	0
便秘	5 (6.8)	2 (2.7)	0	5 (6.7)	0	0	0	0
高血糖	4 (5.5)	5 (6.8)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
高カリウム血症	2 (2.7)	1 (1.4)	0	2 (2.7)	1 (1.4)	0	0	0
浮動性めまい	0	2 (2.7)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
γ-GTP 増加	0	2 (2.7)	0	3 (4.0)	0	1 (1.4)	0	1 (1.3)
痔核	3 (4.1)	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (2.7)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
ざ瘡	2 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0
菌血症	2 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0
リパーゼ増加	0	1 (1.4)	0	2 (2.7)	0	1 (1.4)	0	0
C-反応性蛋白増加	0	0	0	3 (4.0)	0	0	0	0

例数 (%)、MedDRA ver 23.1

死亡に至った有害事象は、本薬 200 mg 群 6 例 [COVID-19 4 例、呼吸不全 2 例、菌血症、細菌性肺炎及び急性呼吸不全各 1 例（重複あり）]、本薬 400 mg 群 4 例（心停止、COVID-19 肺炎、敗血症性ショック及びショック各 1 例）、本薬 800 mg 群 4 例 [COVID-19 及び急性呼吸不全各 2 例、COVID-19 肺炎及び急性呼吸窮迫症候群各 1 例（重複あり）]、プラセボ群 2 例（COVID-19 肺炎及び肺敗血症各 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。

重篤な有害事象は、本薬 200 mg 群 11 例 [COVID-19 7 例、急性呼吸不全及び呼吸不全各 3 例、菌血症 2 例、痔核、細菌性腹膜炎、細菌性肺炎、ヘモグロビン減少、急性腎障害、急性呼吸窮迫症候群、気胸、自然気胸、肺水腫、蕁麻疹及び低血圧各 1 例（重複あり）]、本薬 400 mg 群 9 例 [COVID-19 及び呼吸不全各 4 例、貧血、心停止、COVID-19 肺炎、肺炎、敗血症性ショック、トランスアミナーゼ上昇、痛風、乳酸アシドーシス、代謝性アシドーシス、急性呼吸窮迫症候群、呼吸性アシドーシス及びショック各 1 例（重複あり）]、本薬 800 mg 群 13 例 [COVID-19 5 例、COVID-19 肺炎及び呼吸不全各 3 例、肺

炎、細菌性肺炎及び急性呼吸不全各 2 例、体調不良、胆汁うっ滞、敗血症性ショック、腸球菌性尿路感染、トランスアミナーゼ上昇、低ナトリウム血症、急性腎障害、慢性腎臓病、急性呼吸窮迫症候群及び深部静脈血栓症各 1 例（重複あり）]、プラセボ群 12 例 [COVID-19 6 例、COVID-19 肺炎 4 例、呼吸不全 3 例、急性呼吸不全 2 例、上室性頻脈、肺敗血症、腎明細胞癌、喘息及び間質性肺疾患各 1 例（重複あり）] に認められ、本薬 200 mg 群 1 例（蕁麻疹）は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は回復だった。

投与中止に至った有害事象は、本薬 400 mg 群 1 例（呼吸不全）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

7.2.2 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 [CTD 5.3.5.1 : MK-4482-002 試験<2020 年 10 月～継続中>]

MK-4482-002 試験は、第Ⅱ相パートと第Ⅲ相パートから構成され、第Ⅱ相パートは米国、ロシア、コロンビア等の 12 の国で、第Ⅲ相パートは日本、ロシア、コロンビア、南アフリカ、米国等の 23 の国又は地域で実施された。個々のパートの詳細は以下のとおりである。

7.2.2.1 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）⁴⁵⁾] 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として実施され、主な選択・除外基準は表 36 のとおりであった。

⁴⁵⁾ 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 36 主な選択・除外基準

選択基準	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^{a)} 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^{b)} 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> 【軽症】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、SpO₂ が 93%超^{c)} 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^{d)}、ショック状態^{e)}、多臓器機能不全^{f)} 【中等症】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 ・ SpO₂ が 93%超^{c)} ・ SpO₂ 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^{d)}、ショック状態^{e)}、多臓器機能不全^{f)} <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/m² 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^{g)}
除外基準	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 m² 未満 3. 直近の HIV RNA 量が 50 copies/mL 超又は CD4 が 200 cell/mm³ 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/mm³ 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

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責任医師等が判断した場合

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 若しくは 800 mg 又はプラセボを 1 日 2 回⁴⁶⁾、5 日間経口投与することとされた。

⁴⁶⁾ 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⁴⁷⁾、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）⁴⁸⁾ 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200 mg 群75例、本薬400 mg 群77例、本薬800 mg 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）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。

無作為化29日目までの試験中止例⁴⁹⁾は10例（本薬200 mg 群3例、本薬400 mg 群2例、本薬800 mg 群3例、プラセボ群2例）であり、その内訳は、追跡不能4例（本薬200 mg 群2例、本薬800 mg 群1例、プラセボ群1例）、被験者の申し出6例（本薬200 mg 群1例、本薬400 mg 群2例、本薬800 mg 群2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日目までの理由を問わない入院⁵⁰⁾又は死亡（以下、「イベント」）が認められた被験者の割合は表37のとおりであった。

表37 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^{a)}（MITT 集団）

		本薬200 mg 群	本薬400 mg 群	本薬800 mg 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] ^{b)}	-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] ^{c)}	-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] ^{c)}	-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] ^{c)}	-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] ^{c)}	-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⁵¹⁾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。

⁴⁷⁾ 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。

⁴⁸⁾ 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 200 mg、400 mg 若しくは 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。

⁴⁹⁾ MITT 集団における試験中止例

⁵⁰⁾ 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。

⁵¹⁾ Nextstrain Clade (<https://nextstrain.org/>)

安全性⁵²⁾ について、有害事象及び副作用⁵³⁾ 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 38 のとおりであった。

表 38 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)
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
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)
COVID-19 上腹部痛	3 (4.1)	2 (2.6)	2 (2.7)	5 (6.8)	0	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)
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
腹痛	1 (1.4)	2 (2.6)	0	0	1 (1.4)	0	0	0
動悸	0	2 (2.6)	0	1 (1.4)	0	0	0	0
体温上昇	2 (2.7)	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0
好中球増加症	0	2 (2.6)	0	0	0	1 (1.3)	0	0
浮動性めまい	2 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0
便秘	0	1 (1.3)	0	2 (2.7)	0	0	0	0
口蓋垂炎	0	0	0	2 (2.7)	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。

7.2.2.2 第Ⅲ相パート (2021 年 11 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 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実施され、主な選択・除外基準は表 39 のとおりであった。

⁵²⁾ 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

⁵³⁾ 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 39 主な選択・除外基準

選択基準	1. 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） 2. SARS-CoV-2 による感染症の症状^{a)} 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^{b)} が 1 つ以上認められる 3. 以下の定義における、軽症患者又は中等症患者 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。 【軽症】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、SpO₂ が 93%超^{c)} 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^{d)}、ショック状態^{e)}、多臓器機能不全^{f)} 【中等症】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 ・ SpO₂ が 93%超^{c)} ・ SpO₂ 値に関わらず、SARS-CoV-2 による感染症のために 4 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^{d)}、ショック状態^{e)}、多臓器機能不全^{f)} 4. 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 ・ 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 ・ 肥満（BMI 30 kg/m² 以上） ・ 重篤な心疾患（心不全、冠動脈疾患又は心筋症） ・ 糖尿病 5. 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
除外基準	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 m² 未満 3. 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 4. 好中球数 500/mm³ 未満の患者 5. 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 6. 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 7. 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 8. 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

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⁵⁴⁾、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（7.2.2.1 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⁵⁵⁾。本試験の第Ⅲ相パートでは 2 回の中間解析が計画され⁵⁶⁾、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

⁵⁴⁾ 12 時間（±2 時間）間隔で投与することとされた。

⁵⁵⁾ 2021 年 5 月開始

⁵⁶⁾ 中間解析結果は eDMC により評価された。

部デ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。また、中間解析の後、無作為化されたすべての被験者の有効性及び安全性のデータが解析された。

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。

中間解析において、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 回も投与されなかった又は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⁵⁷⁾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⁵⁸⁾又は死亡（以下、「イベント」）が認められた被験者の割合は表 40 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 10 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⁵⁹⁾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）⁶⁰⁾。

表 40 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] ^{a)}	-6.8 [-11.3, -2.4]	
片側 p 値 ^{a) b)}	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）

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。

⁵⁷⁾ 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

⁵⁸⁾ 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。

⁵⁹⁾ 無作為化 29 日目の生存状況が不明な被験者はイベント発現例とされた。

⁶⁰⁾ 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。

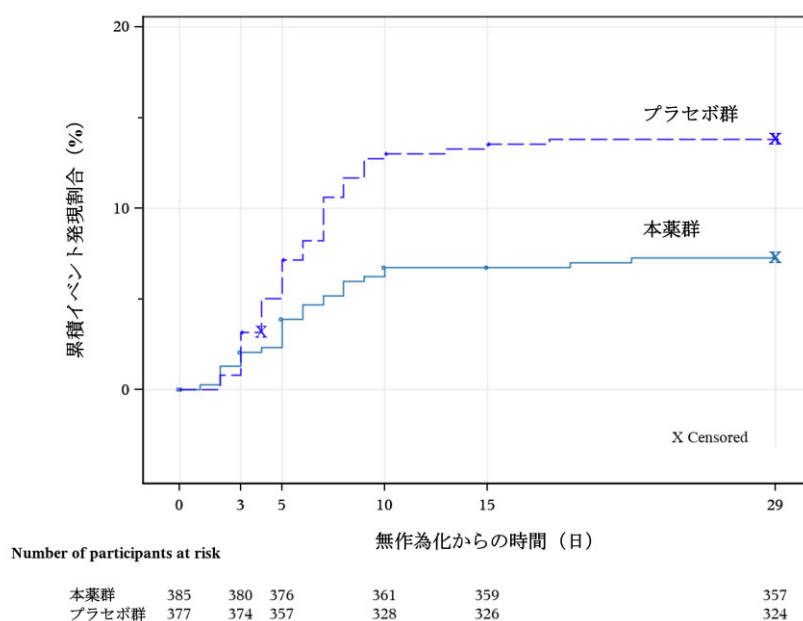


図 10 主要評価項目の累積イベント発現割合 (MITT 集団)

なお、ウイルス量の推移は表 41 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 41 ウイルス量^{a)}（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：log₁₀ 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

無作為化された被験者のうち、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 600 例において認められた SARS-CoV-2 の株⁶¹⁾ は、主に 21J (Delta 株) [本薬群 33.2% (99/298 例)、プラセボ群 32.1% (97/302 例)]、21H (Mu 株) [本薬群 24.8% (74/298 例)、プラセボ群 28.1% (85/302 例)]、20J (Gamma 株) [本薬群 11.7% (35/298 例)、プラセボ群 16.6% (50/302 例)]、21I (Delta 株) [本薬群 11.7% (35/298 例)、プラセボ群 9.6% (29/302 例)] であった。

また、無作為化されたすべての被験者 (1,433 例：本薬群 716 例、プラセボ群 717 例) のうち、治験薬が 1 回以上投与された 1,411 例 (本薬群 710 例、プラセボ群 701 例) が安全性解析対象とされた。無作為化された 1,433 例のうち、治験薬が 1 回も投与されなかった又は治験薬投与開始前に入院した 25 例を除く 1,408 例 (本薬群 709 例、プラセボ群 699 例) が MITT 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

無作為化 29 日目までの試験中止例⁵⁷⁾ は 59 例 (本薬群 30 例、プラセボ群 29 例) であり、その内訳は、死亡 10 例 (本薬群 1 例、プラセボ群 9 例)、追跡不能 11 例 (本薬群 7 例、プラセボ群 4 例)、被験者の申し出 37 例 (本薬群 22 例、プラセボ群 15 例)、その他 1 例 (プラセボ群) であった。

⁶¹⁾ Nextstrain Clade (<https://nextstrain.org/>)

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 42 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）⁶²⁾。

表 42 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] ^{a)}	-3.0 [-5.9, -0.1]	
片側 p 値 ^{a)}	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）

日本人部分集団（MITT 集団）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は、本薬群で 1/5 例（入院が 1 例）、プラセボ群で 0/2 例であった。

なお、ウイルス量の推移は表 43 のとおりであった。

表 43 ウイルス量 ^{a)}（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	6.89±1.816 (614 例)	6.91±1.833 (597 例)
3 日目	5.75±1.886 (570 例)	5.96±1.827 (570 例)
5 日目	4.68±1.613 (558 例)	4.96±1.707 (547 例)
10 日目	3.59±1.182 (518 例)	3.75±1.282 (510 例)
15 日目	3.14±0.856 (515 例)	3.22±0.912 (506 例)
29 日目	2.84±0.413 (516 例)	2.85±0.488 (513 例)

ウイルス量：log₁₀ 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

MITT 集団のうち、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（1,063 例）において認められた SARS-CoV-2 の株⁶³⁾は、主に 21J（delta 株）[本薬群 42.0%（298/534 例）、プラセボ群 42.2%（295/529 例）]、21H（mu 株）[本薬群 11.7%（83/534 例）、プラセボ群 13.2%（92/529 例）]、21I（delta 株）[本薬群 7.8%（55/534 例）、プラセボ群 6.3%（44/529 例）] 及び 20J（gamma 株）[本薬群 5.2%（37/534 例）、プラセボ群 7.2%（50/529 例）] であった。

安全性⁶⁴⁾について、有害事象及び副作用⁶⁵⁾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 4 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 44 のとおりであった。

⁶²⁾ 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。

⁶³⁾ Nextstrain Clade (<https://nextstrain.org/>)

⁶⁴⁾ 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

⁶⁵⁾ 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 44 いずれかの群で 4 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 (710 例)	プラセボ群 (701 例)	本薬群 (710 例)	プラセボ群 (701 例)
全体	216 (30.4)	231 (33.0)	57 (8.0)	59 (8.4)
COVID-19	56 (7.9)	69 (9.8)	0	0
COVID-19 肺炎	45 (6.3)	67 (9.6)	0	0
下痢	16 (2.3)	21 (3.0)	12 (1.7)	15 (2.1)
悪心	13 (1.8)	6 (0.9)	10 (1.4)	5 (0.7)
細菌性肺炎	14 (2.0)	11 (1.6)	0	0
ALT 増加	12 (1.7)	12 (1.7)	4 (0.6)	5 (0.7)
浮動性めまい	10 (1.4)	9 (1.3)	7 (1.0)	5 (0.7)
高血圧	9 (1.3)	7 (1.0)	0	0
呼吸不全	6 (0.8)	9 (1.3)	0	0
肺炎	6 (0.8)	4 (0.6)	0	0
不眠症	5 (0.7)	3 (0.4)	3 (0.4)	3 (0.4)
発疹	5 (0.7)	1 (0.1)	3 (0.4)	1 (0.1)
糖尿病	5 (0.7)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血小板数増加	5 (0.7)	4 (0.6)	0	0
頭痛	4 (0.6)	1 (0.1)	4 (0.6)	0
嘔吐	4 (0.6)	4 (0.6)	2 (0.3)	2 (0.3)
不安	4 (0.6)	3 (0.4)	2 (0.3)	0
高カリウム血症	4 (0.6)	2 (0.3)	0	0
上腹部痛	2 (0.3)	5 (0.7)	2 (0.3)	4 (0.6)
AST 増加	2 (0.3)	8 (1.1)	2 (0.3)	3 (0.4)
消化不良	2 (0.3)	4 (0.6)	2 (0.3)	3 (0.4)
血中ブドウ糖増加	2 (0.3)	5 (0.7)	0	0
腹痛	2 (0.3)	4 (0.6)	0	3 (0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.1)	5 (0.7)	1 (0.1)	1 (0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	4 (0.6)	0	1 (0.1)
呼吸困難	1 (0.1)	4 (0.6)	0	0
咳嗽	0	5 (0.7)	0	0
口内乾燥	0	4 (0.6)	0	3 (0.4)

例数 (%)、MedDRA ver 24.1

死亡に至った有害事象は本薬群 2 例 [肺炎 2 例、COVID-19 及び COVID-19 肺炎各 1 例 (重複あり)]、プラセボ群 12 例 [COVID-19 9 例、COVID-19 肺炎 5 例、呼吸不全 2 例、敗血症性ショック、ブドウ球菌性敗血症、肺転移及び急性呼吸不全各 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 49 例 [COVID-19 35 例、COVID-19 肺炎 27 例、呼吸不全 6 例、細菌性肺炎 3 例、肺炎 2 例、血小板減少症、急性膵炎、末梢性浮腫、肛門膿瘍、肺膿瘍、扁桃周囲炎、誤嚥性肺炎、糖尿病性ケトアシドーシス、脳出血、低酸素症、気胸、肺塞栓症及びショック各 1 例 (重複あり)]、プラセボ群 67 例 [COVID-19 53 例、COVID-19 肺炎 42 例、呼吸不全 9 例、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、膵炎、ヘモフィルス性肺炎、敗血症性ショック、ブドウ球菌性敗血症、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、プラセボ群 1 例 (膵炎) 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。

投与中止に至った有害事象は本薬群 10 例 [COVID-19 3 例、悪心及び嘔吐各 2 例、霧視、疲労、COVID-19 肺炎、扁桃周囲炎、扁桃炎、浮動性めまい、頭痛、低酸素症及び蕁麻疹各 1 例 (重複あり)]、プラセボ群 20 例 [COVID-19 10 例、COVID-19 肺炎 7 例、下痢 3 例、上腹部痛 2 例、下腹部痛、変色便、嘔吐、胸部不快感、ALT 増加、AST 増加、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 4 例 [霧視、悪心、嘔吐、疲労、浮動性めまい、頭痛及び蕁麻疹各

1 例（重複あり）〕、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、転帰は軽快又は回復であった。

日本人部分集団において、有害事象及び副作用は、本薬群で 40.0%（2/5 例）及び 0%、プラセボ群で 50.0%（1/2 例）及び 0%に認められた。

本薬群で認められた有害事象は低酸素症及び血管穿刺部位出血各 1 例、プラセボ群で認められた有害事象は血中ナトリウム減少であり、このうち、本薬群の低酸素症 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。また、死亡例は認められなかった。

7.R 機構における評価の概略

7.R.1 有効性について

承認取得者は、SARS-CoV-2 による感染症患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

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）の成功の可否を判定する上での主たる結果である第Ⅲ相パートの中間解析において、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、本剤の優越性が検証された（7.2.2.2 参照）。また、日本人患者における有効性について、第Ⅲ相パートに組み入れられた日本人被験者は限られているが、全体集団と比較して日本人部分集団で有効性が明らかに異なる結果は得られていないことから、日本人患者に対する有効性は期待できると考えられる。なお、本邦において実施中の特定使用成績調査（データロック：2022 年 11 月 3 日）において、有効性解析対象症例 2,210 例のうち、外来患者 1,393 例について、本剤投与開始日から 29 日までの理由を問わない入院又は死亡は 36 例〔入院 36 例、死亡 1 例（重複あり）〕、酸素投与を要しない入院患者 673 例について、本剤投与開始日から 29 日までの酸素投与が開始された症例又は理由を問わない死亡は 37 例〔酸素投与が開始された症例 30 例、死亡 12 例（重複あり）〕であり、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）における有効性の結果と明らかに異なる状況は認められていない。

また、無作為化されたすべての被験者の無作為化 29 日目までの解析結果において、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、中間解析前後での被験者背景や試験環境の相違等の影響について検討⁶⁶⁾を行ったものの、大きな相違は認められず明らかな要因は特定されなかった。しかしながら、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示されていると考える。

機構は以下のように考える。

⁶⁶⁾ 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、実施国、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。

表 46 海外第Ⅱa 相試験（MK-4482-006 試験）及び国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）の
本薬群で認められた重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

死亡に至った有害事象
＜国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）第Ⅲ相パート a）＞ 本薬 800 mg 群：2 例 [肺炎 2 例、COVID-19 及び COVID-19 肺炎各 1 例（重複あり）]
重篤な有害事象
＜海外第Ⅱa 相試験（MK-4482-006 試験）＞ 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） ＜国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）第Ⅱ相パート＞ 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） ＜国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）第Ⅲ相パート a）＞ 本薬 800 mg 群：49 例 [COVID-19 35 例、COVID-19 肺炎 27 例、呼吸不全 6 例、細菌性肺炎 3 例、肺炎 2 例、血小板減少症、急性 脾炎、末梢性浮腫、肛門膿瘍、肺膿瘍、扁桃周囲炎、誤嚥性肺炎、糖尿病性ケトアシドーシス、脳出血、低酸素症、気胸、肺塞栓 症及びショック各 1 例（重複あり）]
投与中止に至った有害事象
＜海外第Ⅱa 相試験（MK-4482-006 試験）＞ 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） ＜国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）第Ⅱ相パート＞ 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）] ＜国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）第Ⅲ相パート a）＞ 本薬群 10 例 [COVID-19 3 例、悪心及び嘔吐各 2 例、霧視、疲労、COVID-19 肺炎、扁桃周囲炎、扁桃炎、浮動性めまい、頭痛、 低酸素症及び蕁麻疹各 1 例（重複あり）]

a) 中間解析後に実施された無作為化されたすべての被験者における解析

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅱa 相試験（MK-4482-006 試験）、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）及び特定使用成績調査の結果を踏まえ、現時点で新たな注意喚起を要する安全性上の懸念は示唆されていないと考える。引き続き、実施中の特定使用成績調査において特に日本人における安全性について情報収集を行い、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。

7.R.3 効能・効果及び用法・用量について

機構は、以下のように考える。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）の第Ⅲ相パートの成績等を踏まえ、本剤の効能・効果「SARS-CoV-2 による感染症」及び用法・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。」を変更する必要はないと考える。

なお、本剤の投与対象について、特例承認時の結論から変更すべき新たな情報は得られておらず、引き続き、添付文書において、以下の注意喚起を行うことは適切と考える [ラゲブリオカプセル 200 mg 特例承認に係る報告書（令和 3 年 12 月 20 日付け）3.3 参照]。

[効能又は効果に関連する注意]

- 臨床試験における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する等、本剤の投与が必要と考えられる患者に投与すること。また、本剤の投与対象については最新のガイドラインも参考にすること。
- 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。

7.R.4 医薬品リスク管理計画について

機構は、本剤の医薬品リスク管理計画について、表 47 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を変更すべき新たな情報は得られておらず、表 48 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 47 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
過敏症（アナフィラキシーを含む）	・骨髄抑制 ・催奇形性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 48 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要（取消線部削除）

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
特定使用成績調査	該当なし	・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） ・医療従事者向け資材の作成と提供（催奇形性）

Ⅲ. 総合評価

提出された資料から、本品目の効能・効果及び用法・用量を変更する必要はなく、承認条件 3 は満たされたものと判断した。また、本剤の製造販売承認時において、品質、有効性及び安全性に関する情報が非常に限られていたことから付されていた承認条件 2 についても、承認条件 3 に基づく資料が提出され確認されたことから満たされたものと判断する。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
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
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the concentration-time curve from time 0 to infinity	時間0から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the concentration-time curve from time 0 to the last observed concentration	時間0から最終測定時点までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t_h}	Area under the concentration-time curve from time 0 to t hours post-dose	時間0から投与t時間後までの濃度－時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BMI	Body mass index	体格指数
CC ₅₀	50% cytotoxic concentration	50%細胞毒性濃度
CES	Carboxylesterase	カルボキシルエステラーゼ
CL/F	Apparent total clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CNT	Concentrative nucleoside transporter	濃縮型トランスポーター
COVID-19	Coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
COX	Cytochrome oxidase	シクロオキシゲナーゼ
CTP	Cytidine triphosphate	シチジン三リン酸
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DMSO	Dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
dNTP	Deoxynucleoside triphosphate	デオキシヌクレオチド三リン酸
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50%効果濃度
EC ₉₀	90% effective concentration	90%効果濃度
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
eDMC	External data monitoring committee	外部データモニタリング委員会
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
ENT	Equilibrative nucleoside transporter	拡散型トランスポーター
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスぺプチターゼ
HepG2	Human hepatocellular carcinoma cell line	ヒト肝細胞癌由来細胞株
hERG	Human ether-a-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
LC-MS/MS	High performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LNS	Low frequency nucleotide substitutions	－（該当なし）
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体

略語	英語	日本語
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MHV	Murine hepatitis virus	マウス肝炎ウイルス
MITT	Modified intent-to-treat	－（該当なし）
MRP2	Multidrug resistance protein 2	多剤耐性蛋白 2
NHC	<i>N</i> -hydroxycytidine	<i>N</i> -ヒドロキシシチジン
NHC-TP	<i>N</i> -hydroxycytidine-5'-triphosphate	<i>N</i> -ヒドロキシシチジン 5'-三リン酸
NSP	Nonstructural protein	非構造タンパク質
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PC-3	Human metastatic prostate carcinoma cells	ヒト前立腺癌由来細胞株
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PFU	Plaque-forming units	プラーク形成ユニット
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 法により補正した QT 間隔
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	Severe acute respiratory syndrome	重症急性呼吸器症候群
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
SD	Sprague Dawley	－（該当なし）
SpO ₂	Saturation of percutaneous oxygen	経皮的酸素飽和度
TCID ₅₀	50% tissue culture infectious dose	50%組織細胞感染価
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
t _{max}	Time of observed maximal concentration	最高濃度到達時間
UTP	Uridine triphosphate	ウリジン三リン酸
V _c /F	Apparent volume of distribution in central compartment	中心コンパートメントにおける見かけの分布容積
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）
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