ラゲブリオカプセル **200 mg**
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は MSD 株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

MSD 株式会社

CTD 第 1 部

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 2
略号及び用語の定義 3
1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1　起原又は発見の経緯 4
1.5.2　開発の経緯 4
1.5.2.1　品質試験の概要 5
1.5.2.2　非臨床試験の概要 6
1.5.2.2.1　非臨床薬理試験 6
1.5.2.2.2　非臨床薬物動態試験 6
1.5.2.2.3　毒性試験 6
1.5.2.3　臨床試験の概要 6
1.5.2.3.1　第I相試験 6
1.5.2.3.2　第I／II相試験 6
1.5.2.3.3　前期第II相試験 7
1.5.2.3.4　第II／III相試験 7

表一覧

頁

表 1.5-1　　MOV の開発の経緯 8

略号及び用語の定義

略号	定義	
CoV	Coronavirus	コロナウイルス
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DRIVE	Drug Innovation Ventures at Emory University	―
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
IAV	Influenza A virus	A 型インフルエンザウイルス
MERS	Middle east respiratory syndrome	中東呼吸器症候群
MERS-CoV	MERS-associated coronavirus	MERS 関連コロナウイルス
MHV	Mouse hepatitis virus	マウス肝炎ウイルス
MOV	Molnupiravir	モルヌピラビル、MK-4482、旧 EIDD-2801
NHC	*N*-hydroxycytidine	*N*-ヒドロキシシチジン
NHC-TP	*N*-hydroxycytidine 5’-triphosphate	*N*-ヒドロキシシチジン5’-三リン酸
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SARS	Severe acute respiratory syndrome	重症急性呼吸器症候群
SARS-CoV-2	SARS-associated coronavirus-2	SARS 関連コロナウイルス2
VEEV	Venezuelan equine encephalitis virus	ベネズエラウマ脳炎ウイルス
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

モルヌピラビル（MOV、MK-4482、旧 EIDD-2801）は米国の大学による非営利団体である Drug Innovation Ventures at Emory University (DRIVE), LLC で発見された。2020年3月に Ridgeback Biotherapeutics LP（Ridgeback 社）が DRIVE より MOV の排他的ライセンスを取得し、2020年5月に Ridgeback 社と Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc が提携した。

MOV は、リボヌクレオシドアナログであり広域スペクトルを有する直接作用型抗ウイルス薬である *N*-ヒドロキシシチジン（NHC）の5'-イソ酪酸エステル化プロドラッグである。MOV は吸収の過程でエステラーゼにより加水分解され、NHC として全身循環に移行する。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 *N*-ヒドロキシシチジン5'-三リン酸（NHC-TP）に変換される。NHC-TP はウイルス由来の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの競合的な代替基質となり、新生ウイルス RNA に取り込まれる。その結果、ウイルス複製の各サイクルに伴ってランダムな突然変異がウイルスゲノムに蓄積し、ウイルスにエラーカタストロフを誘導することによりウイルスの増殖を阻害する。MOV のこの作用機序は、MERS-CoV、MHV、VEEV 及び IAV といった様々な RNA 型ウイルスで確認されており、NHC の存在下で増殖させた場合、突然変異が有意に増加した。また、In vitro での継代培養では、耐性ウイルスの発現が起こりにくいことから、臨床において耐性ウイルスが生じるとしても、その出現は遅いと予想される。

1.5.2　開発の経緯

MOV は、当初 Ridgeback 社により季節性、流行性及びパンデミック株を含む、流行性及び新興（連続変異及び不連続変異）A 型及び B 型インフルエンザウイルスのすべての亜型による合併症を伴わないインフルエンザの治療薬として、開発が開始されたものの RNA ウイルスの複製を阻害することから、SARS-CoV-2による感染症の治療薬としても開発が進められることとなった。

コロナウイルスは、SARS-CoV 及び MERS-CoV を含むエンベロープを有するプラス鎖 RNA ウイルスのファミリーであり、主にヒト及び動物の呼吸器系を標的とする[1]。新型のコロナウイルスである SARS-CoV-2によって引き起こされる感染症は、2019年12月に中国の武漢市で初めて報告され、その後他の地域へと急速に広がり、2020年3月11日に WHO により世界的なパンデミックと宣言された。SARS-CoV-2による疾患は COVID-19と命名された。2021年11月25日時点で、世界での総感染者数は258,164,425例、総死亡例は5,166,192例である[2]。本邦においては、2020年1月に初めて患者が報告され、2020年2月1日に感染症法に基づく指定感染症及び検疫法に基づく検疫感染症に指定された。2020年4月7日には改正新型インフルエンザ等対策特別措置法に基づく1度目の緊急事態宣言が発出され、その後は解除、発出を繰り返している。2021年11月25日時点で、本邦での総感染者数は1,722,111例、死亡者数は18,352例である[3]。

SARS-CoV-2に曝露されてから発症するまでの潜伏期は約5日間（最長14日間）である。SARS-CoV-2はまず鼻咽頭などの上気道に感染すると考えられる。約40%の患者は発症から1週間程度で治癒に向かうが、約60%の患者では感染は下気道まで進展すると考えられる。肺炎の症状

（酸素飽和度の低下、高熱の持続、激しい咳等）は発症から1週間程度で明らかになり、さらに約20%の患者では酸素投与が必要となり、約5%の患者が急性呼吸窮迫症候群に移行して人工呼吸器による治療を要すると考えられる[4]。COVID-19の症状は、神経学的合併症（虚血性及び出血性脳卒中など）、凝固亢進状態による血栓性合併症、胃腸障害、皮膚及び眼症状などの肺以外の症状にまで及ぶ[5] [6] [7] [8]。高齢及び基礎疾患は COVID-19の重症化リスク因子であり、死亡例の大部分は、高齢又は1つ以上の基礎疾患を有する COVID-19患者で認められる[9] [10] [11]。

COVID-19のような感染症管理の基本は、予防と早期治療である。本邦においては、「SARS-CoV-2による感染症の予防」としてワクチン接種が進んでいる。治療薬としては重症度が中等症から重症の患者に対してはレムデシビル、バリシチニブ及びデキサメタゾンが用いられ、重症化リスク因子を有する軽症から中等症の患者に対してはカシリビマブ／イムデビマブ及びソトロビマブといった点滴静注の抗 SARS-CoV-2モノクローナル抗体が用いられている。しかしながら、SARS-CoV-2のスパイク蛋白質の変異が懸念されており、抗 SARS-CoV-2モノクローナル抗体では中和活性が低い SARS-CoV-2変異株に対しては有効性が期待できない可能性がある。今後の感染拡大時の医療体制のひっ迫への対策のためにも、軽症から中等症患者の重症化を防ぎ、医療従事者と患者の直接的な接触を短時間に抑え、自宅で簡便に服薬可能な SARS-CoV-2に対する直接作用型の経口の抗ウイルス薬を開発することは極めて重要である。

MOV は、経口剤のため点滴静注液と比較し利便性が高く、SARS-CoV-2のスパイク蛋白質上の変異の影響を受けない作用機序を有しており、SARS-CoV-2に対する in vitro での活性、動物モデルにおけるコロナウイルスに対する有効性及び耐性ウイルスの発現が起こりにくいことが実証された有望な薬剤候補である。

MOV における品質、非臨床及び臨床試験の概要を以下に示す。また、MK-4482の開発の経緯を[表 1.5-1]に示す。

1.5.2.1　品質試験の概要

本剤は有効成分として MOV を200 mg 含有するカプセル剤として開発された。

原薬である MOV の正式な安定性試験として、長期保存試験（25°C/60%RH）12箇月間及び加速試験（40°C/75%RH）6箇月間の結果が得られている。いずれの条件でも保存期間中に品質の変化は認められていない。本結果に基づき、本品のリテスト期間を[redacted]箇月と設定した。なお、[redacted]原薬について実施した安定性試験により長期保存試験条件で24箇月間、加速試験条件で6箇月間安定であることが確認されている。

製剤の正式な安定性試験として、市販品と同等の容器施栓系を用いて実施した長期保存試験（25°C/60%RH）9箇月間及び加速試験（40°C/75%RH）6箇月間の結果が得られており、保存期間中の品質変化は認められていない。また、[redacted]の安定性試験として実施した長期保存試験条件及び加速試験条件において、それぞれ12箇月間及び6箇月間安定であることが確認されている。本結果に基づき、本剤の有効期間を24箇月と設定した。

1.5.2.2　非臨床試験の概要

1.5.2.2.1　非臨床薬理試験

本邦での臨床試験を開始するまでに一連の in vitro 及び in vivo の効力を裏付ける薬理試験を実施し、MOV の作用機序、SARS-CoV-2を含む各種 RNA ウイルスに対する抗ウイルス作用を検討した。また、副次的薬理試験を実施し、治療標的に関連しない作用を検討した。さらに、安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系への影響を GLP に準拠して検討した。

1.5.2.2.2　非臨床薬物動態試験

マウス、ラット、フェレット、イヌ及びサルに MOV を単回及び反復投与した際の吸収、分布、代謝及び排泄を評価した。また、in vitro 試験により、ヒト及び各動物種における MOV 及び NHC の血漿蛋白結合率、生体試料中安定性、並びに各種細胞における NHC の取込み及び NHC-TP への変換を評価した。さらに、MOV 及び NHC の CYP 並びに各種トランスポーターを介した薬物相互作用の可能性も評価した。

1.5.2.2.3　毒性試験

本邦臨床試験の開始までに、MOV の毒性を一連の遺伝毒性試験（細菌を用いた復帰突然変異試験、in vitro 及び in vivo 小核試験、in vivo Pig-a 突然変異試験並びに Big Blue® トランスジェニックラットを用いた in vivo 突然変異試験）、反復投与毒性試験（ラットを用いた3ヵ月間投与までの試験並びに rasH2野生型マウス及びイヌを用いた1ヵ月間投与試験）、並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で評価した。その後、雌雄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を完了した。重要な毒性試験はいずれも GLP に準拠して実施した。

1.5.2.3　臨床試験の概要

1.5.2.3.1　第Ⅰ相試験

2020年に海外でヒト初回投与試験として MK-4482-004試験（004試験）を実施し、非日本人健康被験者を対象に MOV を単回及び反復投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。本試験の単回投与パート及び反復投与パートでは、いずれも各用量で6例に MOV 及び2例にプラセボを無作為に割り付けた。非日本人健康被験者を対象に MOV 50～1600 mg を単回投与及び MOV 50～800 mg を12時間間隔で5.5日間反復投与した際の安全性及び忍容性は概して良好であった。
また、日本人健康被験者を対象に MOV 200～1600 mg を単回及び400～800 mg を12時間間隔で5.5日間反復投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を国内第Ⅰ相試験である MK-4482-008試験（008試験）で評価中である。

1.5.2.3.2　第Ⅰ／Ⅱ相試験

MK-4482-005（AGILE）試験（005試験）は、COVID-19治療に対する MOV の至適用量、安全性及び有効性を検討するための無作為化、シームレスアダプティブ、第Ⅰ／Ⅱ相試験であり、本製

造販売承認申請時点で実施中である。

1.5.2.3.3　　前期第Ⅱ相試験

MK-4482-006試験（006試験）はCOVID-19の非入院患者を対象に、MK-4482-007試験（007試験）はCOVID-19の入院患者を対象に、それぞれMOVの安全性、忍容性及びウイルス活性をプラセボと比較する無作為化、プラセボ対照、二重盲検、前期第Ⅱ相試験である。006試験は完了し、007試験は本製造販売承認申請時点で実施中である。

1.5.2.3.4　　第Ⅱ／Ⅲ相試験

MK-4482-001試験（001試験）はCOVID-19の入院患者を対象に、MK-4482-002試験（002試験）はCOVID-19の非入院患者を対象に、MOVを投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価する無作為化、プラセボ対照、二重盲検、第Ⅱ／Ⅲ相試験である。

001試験及び002試験はいずれも第Ⅱ相パート（パート1）のDay 29まで完了しており、有効性及び安全性のパート1の中間解析を実施した。その結果、安全性に大きな懸念はなく、MOVによる抗ウイルス治療は発症後早期に開始した場合に有益である可能性が示された。そこで、入院患者を対象とした001試験ではCOVID-19の疾患後期に無作為化される可能性が高いことから、第Ⅲ相パート（パート2）は開始しないこととした。一方、非入院患者を対象とした002試験では、発症後より早期かつCOVID-19の重症化リスク因子を1つ以上有する被験者が対象となるよう第Ⅲ相パート（パート2）の組入れ基準を変更した。本製造販売承認申請時点でパート2の実施中であり、本邦もパート2から参加している。

表 1.5-1　MOV の開発の経緯

		試験名	2018以前	2019	2020	2021
安定性試験		原薬：長期保存試験、加速試験	[redacted]			
		製剤：長期保存試験、加速試験				
薬理試験		薬効薬理				
		副次的薬理				
		安全性薬理				
		薬力学的薬物相互作用				
薬物動態試験						
毒性試験		単回・反復投与毒性				
		遺伝毒性				
		生殖発生毒性				
臨床試験	第Ⅰ相	004試験（海外試験）			4―8	
	第Ⅰ相	008試験（国内試験）				4―9
	第Ⅰ／Ⅱ相	005試験（海外試験）			5‡―	―継続中
	前期第Ⅱ相	006試験（海外試験）			6―	―2
		007試験（海外試験）			6―	―継続中
	第Ⅱ／Ⅲ相	001試験（国際共同試験）§			10―	―8
		002試験（国際共同試験）			10―	―継続中

†試験用ロットの製造年月
‡治験申請の承認日
§第Ⅲ相パートに移行せず、第Ⅱ相パートの完了後に終了する
臨床試験のうち、004試験、006試験及び007試験は Ridgeback 社、005試験は University Hospital Southampton NHS Foundation Trust が実施した。

参考文献

参考文献番号	タイトル	著者	掲載誌
1	The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2.	Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al.	Nat Microbiol. 2020; 5: 536-44.
2	Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [cited 2021 November 25] [Internet].	World Health Organization.	Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019
3	新型コロナウイルス感染症の現在の状況と厚生労働省の対応について（令和3年11月25日版）[cited 2021 November 25] [Internet].	厚生労働省.	Available from: https://www mhlw.go.jp/stf/newpage_22397.html
4	新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き第6.0版.	診療の手引き検討委員会.	Available from: https://www mhlw.go.jp/content/000851077.pdf
5	Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19.	Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al.	Thromb Res. 2020; 191: 145-7.
6	COVID-19 pandemic-a focused review for clinicians.	Cevik M, Bamford CGG, Ho A.	Clin Microbiol Infect. 2020; 26: 842-7.
7	Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19.	Wang T, Du Z, Zhu F, et al.	Lancet. 2020; 395: e52.
8	A rampage through the body.	Wadman M, Couzin-Frankel J, Kaiser J, et al.	Science. 2020; 368: 356-60.
9	Race/ethnicity, underlying medical conditions, homelessness, and hospitalization status of adult patients with COVID-19 at an urban safety-net medical center - Boston, Massachusetts, 2020.	Hsu HE, Ashe EM, Silverstein M, et al.	Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69: 864-9.
10	Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review.	Gao Yd, Ding M, Dong X, et al.	Allergy. 2020; 00: 1-28.
11	Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review.	Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al.	JAMA. 2020; 324: 782-93.

CTD 第 1 部

1.6　外国における使用状況等に関する資料

MSD 株式会社

目次

頁
1.6　外国における使用状況等に関する資料 2
1.6.1　外国における使用状況等 2

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における使用状況等

2021年12月2日現在、本剤は英国で Conditional Marketing Authorisation（2021年11月4日）を取得しており、欧州では Regulation 726/2004 Article 5(3)に基づく肯定的な科学的見解（2021年11月19日）が示されている。また、米国において緊急使用許可（Emergency Use Authorization）のための Antimicrobial Drugs Advisory Committee により許可勧告されている。

ANNEX I

CONDITIONS OF USE, CONDITIONS FOR DISTRIBUTION AND PATIENTS TARGETED AND CONDITIONS FOR SAFETY MONITORING ADRESSED TO MEMBER STATES

FOR

UNAUTHORISED PRODUCT
Lagevrio (molnupiravir)

AVAILABLE FOR USE

1. MEDICINAL PRODUCT FOR USE

- **Name of the medicinal product for use: Lagevrio**
- **Active substance(s): molnupiravir**
- **Pharmaceutical form: Capsule**
- **Route of administration: Oral Use**
- **Strength: 200 mg**

2. NAME AND CONTACT DETAILS OF THE COMPANY

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

[Contact details will be added at the National level]

3. TARGET POPULATION

Lagevrio is indicated for the treatment of COVID-19 in adults who do not require supplemental oxygen and who are at increased risk of progressing to severe COVID-19. See section 6.

4. CONDITIONS FOR DISTRIBUTION

Medicinal product subject to medical prescription.

5. CONDITIONS OF USE

5.1 Posology

- **Dosing recommendations and treatment duration**

The recommended dose of Lagevrio is 800 mg (four 200 mg capsules) taken orally every 12 hours for 5 days.

Lagevrio should be administered as soon as possible after a diagnosis of COVID-19 has been made and within 5 days of symptom onset.

- **Specific populations**

Paediatric population
The safety and efficacy of Lagevrio in patients below 18 years of age have not yet been established. No data are available.

Elderly
No dose adjustment of Lagevrio is required.

Renal impairment
No dose adjustment of Lagevrio is required. See section 5.3.

Hepatic impairment
No dose adjustment of Lagevrio is required. See section 5.3.

- **Method of administration**

For oral use.
Lagevrio 200 mg capsules can be taken with or without food.

Patients should be advised to swallow the capsules whole and not to open, break, or crush the capsule.

5.2 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients (see section 5.11).

5.3 Special warnings and precautions for use

Renal and hepatic impairment

Patients with severe renal impairment were excluded from clinical trials. There is limited experience of the use of molnupiravir in persons with any degree of hepatic impairment.

Sodium
This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say, essentially 'sodium-free'.

5.4 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No clinical interaction studies have been performed with molnupiravir. No substantial risks for clinically important drug interactions when dosing with molnupiravir 800 mg every 12 hours for 5 days have been identified based on the limited available in-vitro data.

5.5 Pregnancy and lactation

- **Women of childbearing potential**

Women of childbearing potential must use effective contraception for the duration of treatment and for 4 days after the last dose of Lagevrio.

- **Pregnancy**

There are no data from the use of Lagevrio in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity. Oral administration of molnupiravir to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in embryofetal lethality and teratogenicity at 7.5 times the human NHC exposures at the recommended human dose (RHD) and reduced foetal growth at ≥ 2.9 times the human N-hydroxycytidine (NHC) exposure at the RHD.

Oral administration of molnupiravir to rabbits during the period of organogenesis resulted in reduced foetal body weights at 18 times the human NHC exposure at the RHD. The safety margin at the NOAEL to human NHC exposure is 0.8 times and 6.5 times at the RHD in rats and rabbits, respectively. Although maternal toxicity was observed in both rats and rabbits at all dose levels in which developmental toxicity occurred, a substance-related effect cannot be excluded.

Lagevrio is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception.

- **Breast-feeding**

It is unknown whether Lagevrio or any of the components of Lagevrio are present in human milk, affect human milk production, or have effects on the breastfed infant. Animal lactation studies with molnupiravir have not been conducted.

Based on the potential for adverse reactions on the breastfeeding infant from Lagevrio, breast-feeding should be interrupted during treatment and for 4 days after the last dose of Lagevrio.

- **Fertility**

No human data on the effect of molnupiravir on fertility are available. There were no effects on female or male fertility in rats at approximately 2 and 6 times the human NHC exposure at the RHD respectively.

5.6 Incompatibilities

Not applicable.

5.7 Overdose

There is no human experience of overdosage with Lagevrio. Treatment of overdose with Lagevrio should consist of general supportive measures including the monitoring of the clinical status of the patient. Haemodialysis is not expected to result in effective elimination of NHC.

5.8 Shelf life

18 months

5.9 Storage conditions

This medicinal product does not require any special storage conditions. Store in the original package.

5.10 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

5.11 List of excipients

Capsule content:
Croscarmellose sodium
Hydroxypropyl cellulose
Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose
Purified water

Capsule shell:
Hypromellose
Titanium dioxide
Red iron oxide

Printing ink:
Potassium hydroxide
Shellac
Titanium dioxide

6. OTHER INFORMATION

- **Undesirable effects**

Summary of the safety profile

The most common adverse reactions reported during treatment with 800 mg every 12 hours for 5 days and during 14 days after the last dose were diarrhoea (3%), nausea (2%), dizziness (1%) and headache (1%) all of which were Grade 1 (mild) or Grade 2 (moderate).

Tabulated list of adverse reactions
The adverse reactions are listed below by system organ class and frequency. Frequencies are defined as follows: Very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000).

Table 1: Tabulated list of adverse reactions

Frequency	**Adverse Reaction**
Nervous sytem disorders	
Common	dizziness, headache
Gastrointestinal disorders	
Common	diarrhoea, nausea
Uncommon	vomiting
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Uncommon	rash, urticaria

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

- **Summary of relevant pharmacological properties**

Mechanism of action
Molnupiravir is a prodrug that is metabolised to the ribonucleoside analogue N - hydroxycytidine (NHC). NHC distributes into cells where it is phosphorylated to form the pharmacologically active ribonucleoside triphosphate (NHC-TP). NHC-TP incorporation into viral RNA by the viral RNA polymerase results in an accumulation of errors in the viral genome leading to inhibition of replication. This mechanism of action is referred to as viral error catastrophe.

Antiviral Activity
NHC was active in cell culture assays against SARS-CoV-2 with 50% effective concentrations (EC_{50}) ranging between 0.67 to 2.66 µM in A-549 cells and 0.32 to 2.03 µM in Vero E6 cells. NHC had similar activity against SARS-CoV-2 variants B.1.1.7 (Alpha), B.1351 (Beta), P.1 (Gamma) and B.1.617.2 (Delta) with EC_{50} values of 1.59, 1.77 and 1.32 and 1.68 µM, respectively.

Resistance

Studies to evaluate resistance to NHC with SARS-CoV-2 in cell culture and in clinical studies have not been completed. In-vitro resistance selection studies with other coronaviruses (Murine Hepatitis Virus and MERS-CoV) showed a low likelihood of resistance development to NHC. Following 30 passages in cell culture only a 2-fold decrease in susceptibility was observed and no NHC resistance-associated amino acid substitutions were identified. NHC retained activity *in vitro* against SARS-CoV-2 and recombinant mouse hepatitis virus with polymerase substitutions (e.g. F480L, V557L and E802D) associated with decreased remdesivir sensitivity, indicating a lack of cross-resistance.

- **Summary of relevant Clinical properties**

Clinical efficacy and safety

Clinical data are based on an interim analysis of data from 775 randomised subjects in the Phase 3 MOVe-OUT trial. MOVe-OUT was a randomised, double blind and placebo-controlled trial in non-hospitalised adult patients with laboratory-confirmed COVID-19.

Eligible patients had not been vaccinated against SARS-CoV-2 and had symptom onset within 5 days of enrolment. At study entry, patients were not receiving supplemental oxygen and had at least one of the protocol-listed risk factors for progression to severe COVID-19 (60 years of age or older, diabetes, obesity [BMI >30], chronic kidney disease, serious heart conditions, chronic obstructive pulmonary disease or active cancer). Subjects were randomised 1:1 to receive 800 mg of Lagevrio or placebo orally every 12 hours for 5 days.

At baseline the median age was 44 years (range: 18 to 88 years); 14% of patients were 60 years of age or older and 3% were over 75 years of age; 52% were male; 52% were White, 6% Black or African American and 2% Asian; 58% were Hispanic or Latino. Forty-nine percent of subjects received Lagevrio or placebo within 3 days of COVID-19 symptom onset. The most common risk factors were obesity (77%), 60 years of age or older (14%) and diabetes (14%). Overall, baseline demographic and disease characteristics were well balanced between the treatment arms.

Table 2 provides the results of the primary endpoint (the percentage of subjects who were hospitalised or died through Day 29 due to any cause).

Table 2: Interim Efficacy Results in Non-Hospitalised Adults with COVID-19

	Lagevrio (N=385) n (%)	**Placebo (N=377) n (%)**	**Risk difference* (95% CI)**	**p-value†**
All-cause hospitalisation or death through Day 29‡	28 (7.3%)	53 (14.1%)	-6.8 (-11.3, -2.4)	0.0012
Hospitalisation	28 (7.3%)	52 (13.8%)		
Death	0 (0%)	8 (2.1%)		
Unknown§	0 (0%)	1 (0.3%)		

* Risk difference of molnupiravir-placebo based on Miettinen and Nurminen method stratified by time of COVID-19 symptom onset (≤3 days vs. >3 [4-5] days). Relative risk reduction of molnupiravir compared to placebo is 52% (95% CI: 33%, 80%) based on the Cochran-Mantel-Haenszel method stratified by time of COVID-19 symptom onset (≤3 days vs. >3 [4-5] days).
† 1-sided p-value
‡ Defined as ≥24 hours of acute care in a hospital or an acute care facility (e.g., emergency room).
§ Subjects with unknown status at Day 29 are counted as having an outcome of all-cause hospitalization or death in the efficacy analysis.
Note: All subjects who died through Day 29 were hospitalised prior to death.

Efficacy results were consistent across sub-groups including age (>60 years), at risk medical conditions (e.g., obesity, diabetes) and SARS-CoV-2 variants. In the subgroup of subjects positive for SARS-CoV-2 antibodies at baseline (approximately 18%; reflecting current or prior infection), there was no difference for the primary endpoint between the molnupiravir and placebo groups.

7. CONDITIONS FOR SAFETY MONITORING

This medicine is subject to additional monitoring. This enables new safety information to be identified quickly. Healthcare Professionals are asked to report any suspected adverse reactions. For information on reporting side effects, see section 6.

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lagevrio 200 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each hard capsule contains 200 mg of molnupiravir.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule.

Swedish Orange, opaque, size 0 (approximately 21.7 mm x 7.6 mm) hard capsule, printed with MSD corporate logo on the cap and “82” on the body in white ink.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Lagevrio is indicated for treatment of mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults with a positive SARS-COV-2 diagnostic test and who have at least one risk factor for developing severe illness (see sections 4.2 and 5.1 for information on posology and limits of clinical trial population).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults
The recommended dose of Lagevrio is 800 mg (four 200 mg capsules) taken orally every 12 hours for 5 days.
The safety and efficacy of molnupiravir when administered for periods longer than 5 days have not been established (see section 5.1).

Lagevrio should be administered as soon as possible after a diagnosis of COVID-19 has been made and within 5 days of symptom onset (see section 5.1).

Missed dose
If the patient misses a dose of Lagevrio within 10 hours of the time it is usually taken, the patient should take as soon as possible and resume the normal dosing schedule. If a patient misses a dose by more than 10 hours, the patient should not take the missed dose and instead take the next dose at the regularly scheduled time. The patient should not double the dose to make up for a missed dose.
Special populations

Elderly
No dose adjustment of Lagevrio is required based on age (see section 5.2).

Renal impairment
No dose adjustment is required for patients with renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustment is required for patients with hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of Lagevrio in patients below 18 years of age have not been established. No data are available (see section 5.1).

Method of administration
For oral use.
Lagevrio 200 mg capsules can be taken with or without food.

The capsules should be swallowed whole with a sufficient amount of fluid (e.g., a glass of water). The capsules should not be opened, crushed or chewed

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Sodium
This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose of 4 capsules, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No drug interactions have been identified based on the limited available data. No clinical interaction studies have been performed withmolnupiravir. Molnupiravir is hydrolysed to n-hydroxycytidine (NHC) prior to reaching systemic circulation. Uptake of NHC and metabolism to NHC-TP are mediated by the same pathways involved in endogenous pyrimidine metabolism. NHC is not a substrate of major drug metabolising enzymes or transporters. Based on *in vitro* studies, neither molnupiravir nor NHC are inhibitors or inducers of major drug metabolising enzymes or inhibitors of major drug transporters. Therefore, the potential for molnupiravir or NHC to interact with concomitant medications is considered unlikely.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There are no data from the use of Lagevrio in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Lagevrio is not recommended during pregnancy. Women of childbearing potential should use effective contraception for the duration of treatment and for 4 days after the last dose of Lagevrio (molnupiravir).

Breast-feeding
It is unknown whether molnupiravir or any of the components of molnupiravir are present in human milk, affect human milk production, or have effect on the breastfed infant. Animal lactation studies with molnupiravir have not been conducted.

Based on the potential for adverse reactions on the infant from Lagevrio, breast-feeding is not recommended during treatment and for 4 days after the last dose of Lagevrio.

Fertility

There were no effects on female or male fertility in rats at NHC exposures approximately 2 and 6 times respectively, the exposure in humans at the recommended human dose (RHD) (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile
In an interim analysis of a Phase 3 trial of subjects with mild to moderate COVID-19 treated with molnupiravir (n=386), the most common adverse reactions (≥1% of subjects) reported during treatment and during 14 days after the last dose were diarrhoea (3%), nausea (2%), dizziness (1%) and headache (1%) all of which were Grade 1 (mild) or Grade 2 (moderate).

Tabulated list of adverse reactions
The adverse reactions are listed below by system organ class and frequency. Frequencies are defined as follows: Very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000).

Table 1: Tabulated list of adverse reactions

Frequency	**Adverse Reaction**
Nervous sytem disorders	
Common	dizziness, headache
Gastrointestinal disorders	
Common	diarrhoea, nausea
Uncommon	vomiting
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Uncommon	rash, urticaria

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Coronavirus Yellow Card Reporting site at https://coronavirus-yellowcard.mhra.gov.uk/ or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store.

4.9 Overdose

There is no human experience of overdosage with Lagevrio. Treatment of overdose with Lagevrio should consist of general supportive measures including the monitoring of the clinical status of the patient. Haemodialysis is not expected to result in effective elimination of NHC.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antivirals for systemic use, direct acting antivirals, ATC code: not yet assigned.

Mechanism of action
Molnupiravir is a prodrug that is metabolised to the ribonucleoside analogue N-hydroxycytidine (NHC) which distributes into cells where it is phosphorylated to form the pharmacologically active ribonucleoside triphosphate (NHC-TP). NHC-TP acts by a mechanism known as viral error

catastrophe. NHC-TP incorporation into viral RNA by the viral RNA polymerase, results in an accumulation of errors in the viral genome leading to inhibition of replication.

Antiviral Activity

NHC was active in cell culture assays against SARS-CoV-2 with 50% effective concentrations (EC_{50}) ranging between 0.67 to 2.66 µM in A-549 cells and 0.32 to 2.03 µM in Vero E6 cells. NHC had similar activity against SARS-CoV-2 variants B.1.1.7 (Alpha), B.1351 (Beta), P.1 (Gamma), and B.1.617.2 (Delta) with EC50 values of 1.59, 1.77 and 1.32 and 1.68 µM, respectively. No impact was observed on the *in vitro* antiviral activity of NHC against SARS-CoV-2 when NHC was tested in combination with abacavir, emtricitabine, hydroxychloroquine, lamivudine, nelfinavir, remdesivir, ribavirin, sofosbuvir, or tenofovir.

Pharmacodynamic effects

The relationship between NHC and intracellular NHC-TP with antiviral efficacy has not been evaluated clinically.

Resistance

No amino acid substitutions in SARS-CoV-2 associated with resistance to NHC have been identified in Phase 2 clinical trials evaluating molnupiravir for the treatment of COVID-19. Studies to evaluate selection of resistance to NHC with SARS-CoV-2 in cell culture have not been completed.

Clinical efficacy and safety

Clinical data are based on an interim analysis of data from 775 randomised subjects in the Phase 3 MOVe-OUT trial. MOVe-OUT was a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial studying molnupiravir for the treatment of non-hospitalised patients with mild to moderate COVID-19 who were at risk for progressing to severe COVID-19 and/or hospitalisation. **Eligible subjects were 18 years of age and older and had one or more pre-defined risk factors for disease progression: 60 years of age or older, diabetes, obesity (BMI >30), chronic kidney disease, serious heart conditions, chronic obstructive pulmonary disease, or active cancer. The study included symptomatic subjects not vaccinated against SARS-CoV-2 and who had laboratory confirmed SARS-CoV-2 infection and symptom onset within 5 days of enrolment.** Subjects were randomised 1:1 to receive 800 mg of Lagevrio or placebo orally twice daily for 5 days.

At baseline, in all randomised subjects, the median age was 44 years (range: 18 to 88 years); 14% of subjects were 60 years of age or older and 3% were over 75 years of age; 52% of subjects were male; 52% were White, 6% Black or African American, 2% Asian; 58% were Hispanic or Latino. Forty-nine percent of subjects received Lagevrio or placebo within 3 days of COVID-19 symptom onset. The most common risk factors were obesity (77%), 60 years of age or older (14%), and diabetes (14%). Overall, baseline demographic and disease characteristics were well balanced between the treatment arms.

Table 2 provides the results of the primary endpoint (the percentage of subjects who were hospitalised or died through Day 29 due to any cause). Treatment with Lagevrio resulted in a 6.8 percentage point reduction in the risk of hospitalisation or death (approximately 50% relative risk reduction). All 8 subjects who died through Day 29 were in the placebo group and were hospitalised prior to their death.

Table 2: Interim Efficacy Results in Non-Hospitalised Adults with COVID-19

	Lagevrio (N=385)	**Placebo (N=377)**	***Risk difference****	***p-value***
	n (%)	**n (%)**	***(95% CI)***	
All-cause hospitalisation or death through Day 29[†]	28 (7.3%)	53 (14.1%)	-6.8 (-11.3, -2.4)	0.0012
Hospitalisation	28 (7.3%)	52 (13.8%)		
Death	0 (0%)	8 (2.1%)		

Unknown‡	0 (0%)	1 (0.3%)

* Risk difference of molnupiravir-placebo based on Miettinen and Nurminen method stratified by time of COVID-19 symptom onset (≤3 days vs. >3 [4-5] days).
† Defined as ≥24 hours of acute care in a hospital or an acute care facility (e.g., emergency room).
‡ Subjects with unknown status at Day 29 are counted as having an outcome of all-cause hospitalisation or death in the efficacy analysis.
Note: All subjects who died through Day 29 were hospitalised prior to death.

Efficacy results were consistent across sub-groups including age (>60 years), at risk medical conditions (e.g., obesity, diabetes) and SARS-CoV-2 variants.

Paediatric population
The Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Lagevrio in one or more subsets of the paediatric population (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Molnupiravir is a 5´-isobutyrate prodrug that is hydrolysed to NHC prior to reaching systemic circulation. The pharmacokinetics of NHC are similar in healthy subjects and patients with COVID-19.

The pharmacokinetics of NHC at steady-state following administration of 800 mg molnupiravir every 12 hours are provided below in Table 3.

Table 3: Pharmacokinetics of NHC after administration of 800mg Lagevrio every 12 hours

NHC Geometric Mean (%CV)		
$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng×hr/mL)*	C_{max} (ng/mL) †	C_{12hr} (ng/mL)*
8260 (41.0)	2970 (16.8)	31.1 (124)

%CV: Geometric coefficient of variation.
* Values were obtained from population PK analysis.
†Values were obtained from a Phase 1 study of healthy subjects.

Absorption
Following twice daily oral administration of 800 mg molnupiravir, the median time to peak plasma NHC concentrations (T_{max}) was 1.5 hours.

Effect of Food on Oral Absorption
In healthy subjects, the administration of a single 200 mg dose of molnupiravir with a high-fat meal resulted in a 35% reduction in NHC peak concentrations (C_{max}), AUC was not significantly affected.

Distribution
NHC does not bind to plasma proteins.

Elimination
The effective half-life of NHC is approximately 3.3 hours. The fraction of dose excreted as NHC in the urine was ≤3% in healthy participants.

Other special populations

Gender, Race, Age
Population pharmacokinetic analysis showed that age, gender, race and ethnicity do not meaningfully influence the pharmacokinetics of NHC.

Paediatric Patients
Lagevrio has not been studied in paediatric patients.

Renal Impairment

Renal clearance is not a meaningful route of elimination for NHC. No dose adjustment in patients with any degree of renal impairment is needed. In a population PK analysis, mild or moderate renal impairment did not have a meaningful impact on the pharmacokinetics of NHC. The pharmacokinetics of molnupiravir and NHC has not been evaluated in patients with eGFR less than 30 mL/min or on dialysis (see section 4.2).

Hepatic Impairment
The pharmacokinetics of molnupiravir and NHC has not been evaluated in patients with hepatic impairment. Preclinical data indicate that hepatic elimination is not expected to be a major route of NHC elimination therefore hepatic impairment is unlikely to affect NHC exposure. No dose adjustment in patients with hepatic impairment is needed (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

General Toxicity
Reversible, dose-related bone marrow toxicity affecting all haematopoietic cell lines was observed in dogs at ≥17 mg/kg/day (0.4 times the human NHC exposure at the recommended human dose (RHD)). Mild decreases in peripheral blood cell and platelet counts were seen after 7 days of molnupiravir treatment progressing to more severe haematological changes after 14 days of treatment. Neither bone marrow nor haematological toxicity was observed in a 1-month toxicity study in mice up to 2,000 mg/kg/day (19 times the human NHC exposure at the RHD) and a 3-month toxicity study in rats up to 1,000 mg/kg/day (9.3 and 15 times the human NHC exposure at the RHD in females and males, respectively).

Bone and cartilage toxicity, consisting of an increase in the thickness of physeal and epiphyseal growth cartilage with decreases in trabecular bone was observed in the femur and tibia of rapidly growing rats in a 3-month toxicity study at ≥ 500 mg/kg/day (5.4 times the human NHC exposure at the RHD). There was no bone or cartilage toxicity in a 1-month toxicity study in rapidly growing rats up to 500 mg/kg/day (4.2 and 7.8 times the human NHC exposure at the RHD in females and males, respectively), in dogs dosed for 14 days up to 50 mg/kg/day (1.6 times the human NHC exposure at the RHD), or in a 1-month toxicity study in mice up to 2,000 mg/kg/day (19 times the human NHC exposure at the RHD). Growth cartilage is not present in mature skeletons; therefore the bone and cartilage findings are not relevant for adult humans. The clinical significance of these findings for paediatric patients is unknown.

Carcinogenesis
Carcinogenicity studies with molnupiravir have not been conducted.

Mutagenesis
Molnupiravir and NHC were positive in the in vitro bacterial reverse mutation assay (Ames assay) with and without metabolic activation. In 2 distinct in vivo rodent mutagenicity models (Pig-a mutagenicity assay and Big Blue® (cII Locus) transgenic rodent assay) molnupiravir did not induce increased mutation rates relative to untreated historical control animals, and therefore is not mutagenic *in vivo*. Molnupiravir was negative for induction of chromosomal damage in in vitro micronucleus (with and without metabolic activation) and in vivo rat micronucleus assays. Based on the totality of the genotoxicity data, molnupiravir is of low risk for genotoxicity or mutagenicity in clinical use.

Impairment of Fertility
There were no effects on fertility, mating performance or early embryonic development when molnupiravir was administered to female or male rats at NHC exposures approximately 2 and 6 times, respectively, the human NHC exposure at the recommended human dose (RHD).

Development
In an embryofoetal development (EFD) study in rats, molnupiravir was administered orally to pregnant rats at 0, 100, 250, or 500 mg/kg/day from gestation days (GDs) 6 to 17. Molnupiravir was also administered orally to pregnant rats at up to 1,000 mg/kg/day from GDs 6 to 17 in a preliminary

EFD study. Developmental toxicities included post-implantation losses, malformations of the eye, kidney, and axial skeleton, and rib variations at 1,000 mg/kg/day (8 times the human NHC exposure at the RHD) and decreased foetal body weights and delayed ossification at ≥500 mg/kg/day (2.9 times the human NHC exposure at the RHD). There were no developmental toxicities at ≤250 mg/kg/day (0.8 times the human NHC exposure at the RHD). Maternal toxicities included decreased food consumption and body weight losses, resulting in the early sacrifice of individual animals at 1,000 mg/kg/day, and decreased body weight gain at 500 mg/kg/day.

In an EFD study in rabbits, molnupiravir was administered orally to pregnant rabbits at 0, 125, 400, or 750 mg/kg/day from GDs 7 to 19. Developmental toxicity was limited to reduced foetal body weights at 750 mg/kg/day (18 times the human NHC exposures at the RHD). There was no developmental toxicity at ≤400 mg/kg/day (7 times the human NHC exposures at the RHD). Maternal toxicities included reduced food consumption and body weight gains, and abnormal faecal output at 750 mg/kg/day.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content:
Croscarmellose sodium (E468)
Hydroxypropyl cellulose (E463)
Magnesium stearate (E470b)
Microcrystalline cellulose (E460)

Capsule shell:
Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Red iron oxide (E172)

Printing ink:
Butyl alcohol
Dehydrated alcohol
Isopropyl alcohol
Potassium hydroxide
Propylene glycol (E1520)
Purified water
Shellac
Strong ammonia solution
Titanium dioxide (E171)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

18 months

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions. Store in the original package.

6.5 Nature and contents of container

High-density polyethylene (HDPE) bottles with a polypropylene closure containing 40 capsules.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Sharp & Dohme (UK) Limited
120 Moorgate
London
EC2M 6UR
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PLGB 53095/0089

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 4 November 2021

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

N/A

SPC.LAG.21.GB.7920.NewMA.NoRCN

CTD 第 1 部

1.7　同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

1.7　同種同効品一覧表

申請薬剤であるラゲブリオ®カプセル200 mg の添付文書（案）並びにその同種同効品として、ベクルリー点滴静注用100 mg、ロナプリーブ注射液セット300及び同注射液セット1332、ゼビュディ点滴静注液500 mg の添付文書（2021年11月30日時点の最新版）の概要を[表 1.7-1]に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧

販売名	ラゲブリオ®カプセル200 mg	ベクルリー®点滴静注用100 mg	ロナプリーブ®注射液セット300 ロナプリーブ®注射液セット1332	ゼビュディ点滴静注液500 mg
一般名	モルヌピラビル	レムデシビル	カシリビマブ・イムデビマブ	ソトロビマブ
会社名	MSD 株式会社	ギリアド・サイエンシズ株式会社	中外製薬株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社
効能又は効果	SARS-CoV-2による感染症	SARS-CoV-2による感染症	SARS-CoV-2による感染症及びその発症抑制	SARS-CoV-2による感染症
添付文書改訂日	-	2021年11月	2021年11月	2021年9月

**2021年11月改訂（第５版）
*2021年６月改訂（第４版）

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

注意―特例承認医薬品

日本標準商品分類番号
87625

承認番号	30200AMX00455000
販売開始	2020年５月

抗ウイルス剤
レムデシビル・注射用凍結乾燥製剤

処方箋医薬品注) ベクルリー®点滴静注用100mg

VEKLURY® for Intravenous Injection

GILEAD

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

*3.1 組成

販売名	ベクルリー点滴静注用100mg
有効成分	レムデシビル
含量注1)（1バイアル中）	100mg
添加剤注2)	スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウム3146mg、pH調節剤

注1）本品は注射液吸引時の損失を考慮して、5%過量充填されているので、実充填量は105mgである。
注2）実充填量を示す。

3.2 製剤の性状

販売名	ベクルリー点滴静注用100mg
性状・剤形	白色～微黄白色～黄色の塊
pH	3.0～4.0注1)
浸透圧比注2)	約1.1（日局生理食塩液に対する比）

注1）本品1バイアルに19mLの注射用水を加えて溶かした液
注2）100mg又は200mgのレムデシビルを生理食塩液（250mL）に溶かした液

4．効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症

5．効能又は効果に関連する注意

臨床試験等における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2による肺炎を有する患者を対象に投与を行うこと。[17.1.1 参照]

6．用法及び用量

通常、成人及び体重40kg以上の小児にはレムデシビルとして、投与初日に200mgを、投与2日目以降は100mgを1日1回点滴静注する。
通常、体重3.5kg以上40kg未満の小児にはレムデシビルとして、投与初日に5mg/kgを、投与2日目以降は2.5mg/kgを1日1回点滴静注する。
なお、総投与期間は10日までとする。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 生理食塩液に添加し、30分から120分かけて点滴静注すること。[8.2、14.1 参照]
7.2 目安として、5日目まで投与し、症状の改善が認められない場合には10日目まで投与する。
7.3 小児患者における薬物動態は不明である。小児患者における国内承認用法・用量は、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて決定されたものであることに留意すること。[9.7、16.6.1 参照]

8．重要な基本的注意

8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.3.1、11.1.1 参照]
8.2 Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、これらの発現を回避できる可能性があるため、本剤の緩徐な投与を考慮すること。[7.1、11.1.2 参照]
*8.3 添加剤スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムにより腎機能障害があらわれるおそれがあるので、投与前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.2 参照]

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

添加剤スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムの尿細管への蓄積により、腎機能障害が悪化するおそれがある。非臨床試験でレムデシビルに腎尿細管への影響が認められている。腎機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.3、15.2、16.6.2 参照]

9.2.1 重度の腎機能障害（成人、乳児、幼児及び小児はeGFRが30mL/min/1.73m²未満、正期産新生児（7日～28日）では血清クレアチニン1mg/dL以上）の患者

投与は推奨しない。治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること。[9.7、17.1.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 ALTが基準範囲上限の5倍以上の患者

投与しないことが望ましい。肝機能障害が悪化するおそれがある。肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.1、11.1.1、16.6.3、17.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ラット及びウサギを用いた胚・胎児への影響に関する試験で、レムデシビル20mg/kgまでを静脈内投与した場合（主要血中代謝物（ヌクレオシド類似体）の全身曝露量（AUC）が国内承認用量投与時曝露量の4倍に相当）、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。雌ラットを用いた受胎能及び初期胚発生への影響に関する試験において、レムデシビル10mg/kgを静脈内投与した場合（主要血中代謝物（ヌクレオシド類似体）の全身曝露量（AUC）が国内承認用量投与時曝露量の1.3倍に相当）、黄体数・胚着床数・生存胚数の減少が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において、レムデシビル及びその代謝物が乳汁中へ移行することが認められている。

9.7 小児等

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。添加剤スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムは腎尿細管に対して毒性を有し、腎臓が発育段階にある2歳未満の小児に対する影響は不明である。[9.2 参照]
小児患者における薬物動態は不明である。小児患者における国内承認用法・用量は、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて決定された。[7.3、16.6.1 参照]

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しており、既往歴や合併症を伴っていることが多くみられる。

10. 相互作用

臨床薬物相互作用試験は実施していない。[16.7.1、16.7.2 参照]

＊10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヒドロキシクロロキン硫酸塩 クロロキン（国内未承認）	レムデシビルの抗ウイルス活性が低下する可能性がある。	レムデシビルの活性代謝物の生成及び抗ウイルス活性をクロロキンが阻害する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害

ALT上昇に加えて、肝機能障害の徴候又は検査値異常（抱合型ビリルビン、ALP又はINRの異常）が認められた場合には、投与を中止すること。[8.1、9.3.1 参照]

11.1.2 過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む）

低血圧、血圧上昇、頻脈、徐脈、低酸素症、発熱、呼吸困難、喘鳴、血管性浮腫、発疹、悪心、嘔吐、発汗、悪寒等があらわれることがある。[8.2 参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上3%未満	0.2%以上1%未満
血液およびリンパ系障害		貧血
胃腸障害	悪心	嘔吐、便秘、下痢
一般・全身障害および投与部位の状態		注入部位疼痛、疲労、発熱
肝胆道系障害		高トランスアミナーゼ血症
傷害、中毒および処置合併症		注入に伴う反応
臨床検査	ALT増加、AST増加、トランスアミナーゼ上昇	プロトロンビン時間延長、肝酵素上昇、肝機能検査値上昇、糸球体濾過率減少、血中クレアチニン増加、血中ビリルビン増加
代謝および栄養障害		高トリグリセリド血症
神経系障害		頭痛、浮動性めまい
精神障害		不眠症
皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症
血管障害		静脈炎

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

＊14.1.1 再溶解には、注射用水のみを用いること。

14.1.2 バイアルに19mLの注射用水を加え、直ちに30秒間撹拌し、2～3分間静置した後、澄明な溶液であることを確認する（濃度5mg/mL）。内容物が溶解しきれない場合は、撹拌及び静置を繰り返す。

14.1.3 容器施栓系に欠陥・変色がなく、溶液中に微粒子がないことを目視で確認する。欠陥・変色や微粒子がみられた場合は使用しないこと。

14.1.4 注射用水に溶解後、20～25℃で4時間又は2～8℃で24時間以内に使用すること。

14.1.5 成人及び体重40kg以上の小児については、初日の投与（レムデシビルとして200mg）の場合は、2バイアルを用い、各バイアルから20mLずつ（合計40mL）を、2日目以降（レムデシビルとして100mg）の投与の場合は、1バイアルから20mLをとり、生理食塩液に添加して全量を100mL又は250mLとする。体重3.5kg以上40kg未満の小児については、表1及び表2を参考に調製する。

14.1.6 静かに20回を目安に反転させて混和させるが、振とうは避けること。

＊14.1.7 生理食塩液に添加後、注射用水で溶解してからの時間を含めて、20～25℃で24時間又は2～8℃で48時間を超えた溶液は使用せず廃棄すること。

表1　初日の投与（体重3.5kg以上40kg未満の小児）

体重（kg）	初日の投与量（mg）	バイアル数	希釈後のバイアルから抜き取る量（mL）	生理食塩液に添加後の全量（mL）
3.5	17.5	1	3.5	25
4	20	1	4	
5	25	1	5	
7.5	37.5	1	7.5	50
10	50	1	10	
15	75	1	15	100
20	100	1	20	
25	125	2	25（20+5）	
30	150	2	30（20+10）	
35	175	2	35（20+15）	250

表2　2日目以降の投与（体重3.5kg以上40kg未満の小児）

体重（kg）	体重40kg未満の小児における維持用量（mg）	バイアル数	希釈後のバイアルから抜き取る量（mL）	生理食塩液に添加後の全量（mL）
3.5	8.8	1	1.8	25
4	10	1	2	
5	12.5	1	2.5	
7.5	18.8	1	3.8	50
10	25	1	5	
15	37.5	1	7.5	
20	50	1	10	
25	62.5	1	12.5	100
30	75	1	15	
35	87.5	1	17.5	

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他の薬剤と同時に投与しないこと。生理食塩液以外との適合性は不明である。

14.2.2 本剤は保存剤を含有しないため、調製後の未使用の希釈液及び使用後の残液は廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

SARS-CoV-2による感染症患者を対象とした臨床試験（NIAID ACTT-1）では、プロトロンビン時間延長又は国際標準化比（INR）増加の発現割合はプラセボ群と比較して本剤投与群で高かった。なお、両投与群間で出血イベントの発現に差は認められなかった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

アカゲザルを用いた7日間静脈内投与試験の20mg/kg/日群で腎毒性に伴う死亡、5mg/kg/日以上の群で血中尿素窒素・クレアチニンの増加等の腎機能障害、腎尿細管の組織傷害性、ラットを用いた14又は28日間静脈内投与試験において、臨床暴露量未満（10mg/kg/日以上）で血中腎機能マーカー異常・尿素窒素及びクレアチニンの増加、並びに尿中電解質・タンパク異常、腎尿細管の組織傷害性が認められた。なお、カニクイザルを用いた28日間静脈内投与試験で、最高用量10mg/kg群で腎毒性は認められていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

＊16.1.1 健康成人における薬物動態

外国人健康成人被験者に3mgから225mgの用量範囲でレムデシビルを2時間かけて単回静脈内投与したとき[注)]、レムデシビルは線形の薬物動態プロファイルを示した。

外国人健康被験者に、レムデシビルを投与初日は200mg、2～5日目又は10日目に100mgを1日1回30分間かけて反復静脈内投与したときのレムデシビル、代謝物であるヌクレオシド類似体（GS-441524）及び中間代謝物（GS-704277）の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

注）国内承認用法・用量は、投与初日に200mgを、投与2日目以降は100mgを1日1回点滴静注である。

健康成人にレムデシビルを反復静脈内投与したときの
血漿中のレムデシビル及び代謝物の薬物動態パラメータ

用量（mg）	例数	測定対象	測定日	C_{max}（ng/mL）	AUC[a)]（ng・h/mL）	$t_{1/2}$[b)]（h）
200	28	レムデシビル	1日目	4378（23.5）	2863（18.6）	0.90
100	26[c)]		5日目及び10日目	2229（19.2）	1585（16.6）	0.96
200	28	ヌクレオシド類似体[d)]	1日目	143（21.5）	2191（19.1）	－
100	26		5日目及び10日目	145（19.3）	2229（18.4）	27.4
200	28	中間代謝物[e)]	1日目	370（29.3）	698（25.9）	1.27
100	26		5日目及び10日目	246（33.9）	462（31.4）	1.23

平均値（CV%）、－：該当なし
a）1日目：$AUC_{0\text{-}24h}$、5日目及び10日目：AUC_{tau}
b）中央値
c）AUC及び$t_{1/2}$は25例
d）GS-441524
e）GS-704277

＊16.3 分布

*In vitro*試験において、レムデシビルのヒト血漿蛋白に対する結合率は88～93%であった。ヌクレオシド類似体（GS-441524）のヒト血漿蛋白に対する結合率は低かった（2%）。

外国人健康成人に^{14}C標識したレムデシビル150mgを単回静脈内投与したとき[注]、総放射能の血液/血漿比は投与開始15分後で約0.68であり、時間の経過とともに上昇し、投与5時間後では1.0であった。レムデシビル及び代謝物は、血漿又は血液中の細胞成分に対して異なる分布を示す。

＊16.4 代謝

レムデシビルは主にカルボキシルエステラーゼ1（CES1）により加水分解され、一部カテプシンA（CatA）やCYP3Aにより代謝される。加水分解により生成された中間代謝物（GS-704277）は主にヒスチジントライアドヌクレオチド結合タンパク質1（HINT1）により代謝される。中間代謝物はホスホルアミダートの分解とそれに続くリン酸化により活性型三リン酸（GS-443902）となる。一方、脱リン酸化により、効率的に再リン酸化されないヌクレオシド代謝物（GS-441524）が生成される。

＊16.5 排泄

外国人健康成人被験者に^{14}C標識レムデシビル150mgを単回静脈内投与したとき[注]、投与量の平均総回収率は92%を超え、尿中及び糞中排泄率はそれぞれ約74%及び約18%であった。尿中に回収された大部分は、代謝物であるヌクレオシド類似体（GS-441524、49%）であり、10%がレムデシビルであった。

注）国内承認用法・用量は、投与初日に200mgを、投与2日目以降は100mgを1日1回点滴静注である。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児患者

小児における薬物動態の検討は実施していない。

小児における国内承認用法・用量は、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて決定された。体重40kg以上の小児では、成人における国内承認用法・用量で本剤を投与したとき、定常状態におけるレムデシビル及び代謝物であるヌクレオシド類似体の曝露量は、成人とおおむね同程度であると予測された。一方で、体重40kg未満の小児では、体重換算された国内承認用法・用量で投与したとき、定常状態におけるレムデシビルの曝露量は成人と同程度と予測されたが、ヌクレオシド類似体の曝露量は成人と比較して、低年齢小児で低値傾向であると予測された。

16.6.2 腎機能障害

腎機能障害者における薬物動態の検討は実施していない。[9.2 参照]

16.6.3 肝機能障害

肝機能障害者における薬物動態の検討は実施していない。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

＊16.7.1 *In vitro*試験成績

レムデシビルはOATP1B1及びP-gpの基質である。また、CYP3A、UGT1A1、OATP1B1、OATP1B3及びMATE1に対し阻害作用を示す。中間代謝物（GS-704277）はOATP1B1及びOATP1B3の基質である。

16.7.2 臨床における薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験は実施していない。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 SARS-CoV-2による感染症患者対象の国際共同第Ⅲ相試験

（1）NIAID ACTT-1試験（NCT04280705）

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者（1,062例、うち15例は国内試験実施施設において登録された）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、投与初日に本剤200mgを、2～10日目に本剤100mgを1日1回、又はプラセボを静脈内投与した[3)]。なお、退院した場合は治験薬投与を中止することとされた。治験薬投与に加えて各国のSARS-CoV-2による感染症治療に関するガイドライン等に従った標準療法の実施が可能とされた。主要評価項目は、無作為化後28日目までにおける回復（8点順序尺度[注1)]のスコア1～3に該当）までの時間であった。その結果、回復までの時間（中央値）について、本剤投与群で10日、プラセボ群で15日であり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められた（ハザード比：1.29、95%信頼区間：1.12～1.49、p<0.001、層別ログランク検定）。

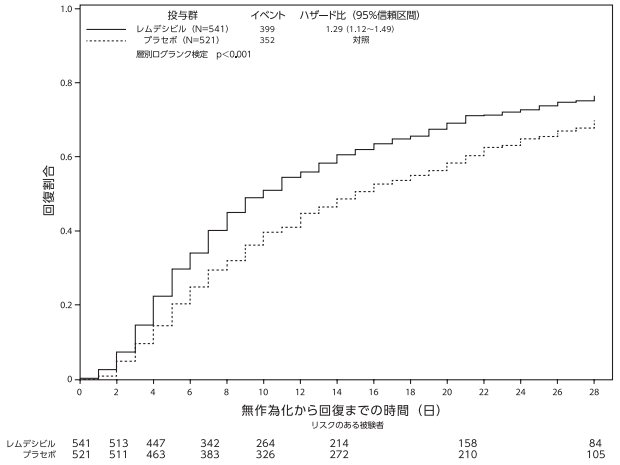


図1　無作為化から回復までの時間のイベント発現割合

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

主な選択・除外基準

選択基準	1．SARS-CoV-2による感染症が示唆される症状で入院中 2．以下のいずれかに該当しており、PCR等によりSARS-CoV-2感染が確認されている ・無作為化前72時間未満に採取された検体においてPCR陽性 ・無作為化前72時間以前に採取された検体においてPCR陽性で、追加の検体採取が困難であることが記録されている、かつSARS-CoV-2による感染によると思われる症状が進行している 3．少なくとも以下のいずれか1つが認められる患者 ・肺炎画像所見（胸部X線、CTスキャン等） ・SpO_2が94%（室内気）以下 ・酸素吸入を要する ・人工呼吸器管理
除外基準	1．ASTまたはALTが基準範囲上限の5倍超 2．推定糸球体ろ過量（eGFR）が30mL/min未満（血液透析又は血液ろ過を受けている患者を含む） 3．妊婦又は授乳婦 4．72時間以内に退院又は転院予定

副作用[注2)]が認められた被験者の割合は、本剤投与群で8%（41/532例）であり、主な副作用はプロトロンビン時間延長2%（9/532例）であった。

注1）8点順序尺度［スコア1：退院かつ活動に制限なし、スコア2：退院かつ活動が制限及び/又は在宅酸素吸入が必要、スコア3：入院しており酸素吸入を要しない-治療の継続が不要、スコア4：入院、酸素吸入を要しない-治療の継続が必要（COVID-19関連又はそれ以外）、スコア5：入院かつ、酸素吸入を要する、スコア6：入院かつ非侵襲的人工呼吸器又は高流量酸素による管理、スコア7：入院かつECMO又は侵襲的人工呼吸器による管理、スコア8：死亡］

注2）本試験では、Grade3以上の有害事象が収集され、治験薬との因果関係が評価された。加えて、過敏症反応についてはGrade2の治験薬との因果関係が否定できない事象も収集された。

（2）GS-US-540-5773試験（NCT04292899）

12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上、及び18歳以上の重症のSARS-CoV-2による感染症患者（397例、なお、日本人被験者は組み入れられなかった）を対象とした無作為化非盲検並行群間比較パートにおいて、5日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2～5日目に100mgを1日1回静脈内投与、10日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2～10日目に100mgを1日1回静脈内投与した[4)、5)]。なお、退院した場合は治験薬投与を中止することとされた。いずれの投与群も標準療法の併用を受けた。主要評価項目は、無作為化後13日目に7点順序尺度[注3)]で評価した臨床状態とされた。臨床状態の改善について、5日間投与群に対する10日間投与群の比例オッズ比は0.75［95%信頼区間0.51, 1.12］であった。

表1　無作為化後13日目における臨床状態（7点順序尺度）

スコア	5日間投与群（200例）	10日間投与群（197例）
1	16（8.0）	21（10.7）
2	17（8.5）	33（16.8）
3	8（4.0）	10（5.1）
4	19（9.5）	15（7.6）
5	12（6.0）	12（6.1）
6	8（4.0）	3（1.5）
7	120（60.0）	103（52.3）
比例オッズ比［95%信頼区間］[a)]	0.75［0.51, 1.12］	

例数（%）
a）投与群、ベースライン時の臨床状態を共変量とした比例オッズモデル

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

主な選択・除外基準

選択基準	1. 無作為化前4日以内に実施したPCR検査においてSARS-CoV-2感染が確認されている 2. 入院中 3. スクリーニング時に、SpO_2が94%以下（室内気）又は酸素吸入を要する 4. 画像上、肺浸潤影が認められる
除外基準	1. 多臓器不全 2. 人工呼吸器（V-V ECMOを含む）を5日間以上使用、又はV-A ECMOを使用（使用期間を問わない） 3. ALT又はASTが基準範囲上限の5倍超 4. クレアチニン・クリアランスが50mL/min未満（18歳以上の場合はCockcroft-Gault式、18歳未満の場合はSchwartz式を用いて算出） 5. 妊娠検査陽性 6. 授乳中

副作用が認められた被験者の割合は、5日間投与群及び10日間投与群でそれぞれ17%（33/200例）及び20%（40/197例）であった。主な副作用は、ALT増加（5日間投与群で2%（4/200例）、10日間投与群で7%（14/197例））、AST増加（5日間投与群で3%（5/200例）、10日間投与群で6%（11/197例））及び悪心（5日間投与群で5%（9/200例）、10日間投与群で3%（5/197例））であった。

(3) GS-US-540-5774試験（NCT04292730）

12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上、及び18歳以上の中等症のSARS-CoV-2による感染症患者（584例、なお、日本人被験者は組み入れられなかった）を対象とした無作為化非盲検並行群間比較パートにおいて、5日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2～5日目に100mgを1日1回静脈内投与、10日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2～10日目に100mgを1日1回静脈内投与し、標準療法群と比較した[6)、7)]。なお、退院した場合は治験薬投与を中止することとされた。いずれの本剤投与群も標準療法の併用を受けた。主要評価項目は、無作為化後10日目に7点順序尺度[注3)]で評価した臨床状態とされた。臨床状態の改善について、比例オッズモデルに基づく標準療法群に対する各本剤投与群の比例オッズ比[95%信頼区間]は、5日間投与群で1.65［1.09，2.48，p=0.017］、10日間投与群では1.31［0.88，1.95，p=0.18］であった。

表2　無作為化後10日目における臨床状態（7点順序尺度）

スコア	5日間投与群（191例）	10日間投与群（193例）	SOC群（200例）
1	0	2（1.0）	4（2.0）
2	0	1（0.5）	4（2.0）
3	5（2.6）	0	7（3.5）
4	7（3.7）	12（6.2）	11（5.5）
5	38（19.9）	44（22.8）	46（23.0）
6	7（3.7）	9（4.7）	8（4.0）
7	134（70.2）	125（64.8）	120（60.0）
SOC群に対する比例オッズ比[95%信頼区間] a)	1.65 [1.092，2.483]	1.31 [0.880，1.952]	－
p値b)	0.0174	0.1826	

例数（%）、－：該当なし
a）投与群を共変量とした比例オッズモデル
b）試験全体の有意水準を両側5%、仮説検定の多重性を調整する方法としてBonferroniの方法を用いて各比較における有意水準を両側2.5%とした。

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

主な選択・除外基準

選択基準	1. 無作為化前4日以内に実施したPCR検査においてSARS-CoV-2感染が確認されている 2. 入院中であり、COVID-19に対する治療を要する 3. スクリーニング時に、SpO_2が94%超（室内気） 4. 画像上、肺浸潤影が認められる
除外基準	1. スクリーニング時に人工呼吸器の使用を要する 2. ALT又はASTが基準範囲上限の5倍超 3. クレアチニン・クリアランスが50mL/min未満（18歳以上の場合はCockcroft-Gault式、18歳未満の場合はSchwartz式を用いて算出） 4. 妊娠検査陽性 5. 授乳中

副作用が認められた被験者の割合は、5日間投与群及び10日間投与群でそれぞれ19%（36/191例）及び13%（25/193例）であった。主な副作用は、悪心（5日間投与群で7%（13/191例）、10日間投与群で4%（7/193例））であった。

注3）7点順序尺度［スコア1：死亡、2：入院かつECMO又は侵襲的人工呼吸器による管理、3：入院かつ非侵襲的換気又は高流量酸素による管理、4：入院かつ低流量酸素による管理、5：入院しており、酸素吸入を要しないがSARS-CoV-2による感染症に関わらず継続的な治療を要する、6：入院しており、酸素吸入及び継続的な治療は要しない（ただし、プロトコルに従った本剤の投与は除く）、7：退院］

18．薬効薬理

＊18.1 作用機序

レムデシビルはアデノシンヌクレオシド類似体のプロドラッグである。レムデシビルは、細胞内に分布し、加水分解による代謝を経て、最終的にリン酸化されて薬理学的に活性を有するヌクレオシド三リン酸型の活性代謝物を生成する。活性代謝物はアデノシン三リン酸（ATP）の類似体として、SARS-CoV-2 RNA依存性RNAポリメラーゼによって新たに合成されるRNA鎖に天然基質ATPと競合して取り込まれ、ウイルスの複製におけるRNA鎖の伸長反応を取り込みから少し遅れて停止させる。活性代謝物は、ヒト由来のDNAポリメラーゼα、β及びRNAポリメラーゼⅡ、並びにミトコンドリアDNAポリメラーゼγ及びミトコンドリアRNAポリメラーゼに対する阻害作用（IC_{50}値）はいずれも＞200μMであった。

＊＊18.2 *In vitro*抗ウイルス活性

レムデシビルは、SARS-CoV-2の臨床分離株に対して、薬剤添加48時間後におけるヒト初代培養気道上皮細胞での50%有効濃度（EC_{50}）は9.9nMであった。また、継代培養ヒト肺上皮細胞株Calu-3及びA549-hACE2でSARS-CoV-2の複製を阻害し、EC_{50}は薬剤添加72時間後及び48時間後でそれぞれ280nM及び115nMであった[8)、9)]。なお、ウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼを構成するNsp12のアミノ酸置換P323Lを含むSARS-CoV-2変異体の臨床分離株（alpha株（B.1.1.7系統）、beta株（B.1.351系統）、delta株（B.1.617.2系統）、gamma株（P.1系統）及びepsilon株（B.1.429系統））に対するプラークアッセイ及び/又はNタンパク質ELISAアッセイでは、これら臨床分離株のEC_{50}は初期のSARS-CoV-2の系統（A系統）と比較して0.4～1.5倍であった[10)]。

＊＊18.3 薬剤耐性

レムデシビル耐性のSARS-CoV-2出現に関する臨床データは得られていない。培養細胞系では、レムデシビルに対する感受性が低下したSARS-CoV-2分離株が確認された。GS-441524（レムデシビルの代謝物であるヌクレオシド類似体）を用いた耐性発現試験において、レムデシビルに対する耐性変異としてNsp12のアミノ酸置換V166A、N198S、S759A、V792I、C799F及びC799Rが同定された。各置換を導入した組換えSARS-CoV-2では、レムデシビルに対して1.7～3.5倍の感受性低下を示した[11)]。Nsp12のアミノ酸置換P323Lを有するSARS-CoV-2分離株を用いたレムデシビルによる耐性発現試験では、Nsp12のアミノ酸置換V166Lが同定された。P323L単独又はP323L+V166L重複置換を導入した組換えSARS-CoV-2では、レムデシビルに対してそれぞれ1.3倍及び1.5倍の感受性変化を示した[12)]。げっ歯類CoVのマウス肝炎ウイルスを用いたレムデシビルの*in vitro*耐性解析では、RNA依存性RNAポリメラーゼで全てのCoVに保存された残基において、2カ所の変異（F476L及びV553L）が確認され、レムデシビルに対して5.6倍の感受性低下を示した。この変異体は*in vitro*でウイルス複製能が低下した。同様の変異（F480L及びV557L）をSARS-CoVに導入したとき、培養細胞内でレムデシビルに対して6倍の感受性低下を示し、SARS-CoV感染マウスモデルにおいてウイルスの病原性が減弱した。また、Nsp12にF480L及びV557Lの各変異を導入した組換えSARS-CoV-2では、レムデシビルに対して2倍の感受性低下を示した[11)]。

＊18.4 動物モデルにおける治療効果

SARS-CoV-2接種12時間後のアカゲザルSARS-CoV-2感染モデルに、投与初日はレムデシビル10mg/kgで1日1回、その後は5mg/kgで1日1回を静脈内ボーラス投与したところ、溶媒対照と比較して、呼吸器系疾患の臨床徴候が改善し、肺病理像及び肺病変所見並びに肺ウイルスRNA量が減少した。

19．有効成分に関する理化学的知見

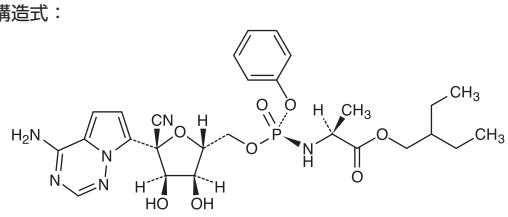
一般的名称：レムデシビル（Remdesivir）

化学名：2-Ethylbutyl *N*-{(*S*)-[2-*C*-(4-aminopyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-yl)-2,5-anhydro-D-altrononitril-6-*O*-yl]phenoxyphosphoryl}-L-alaninate

分子式：$C_{27}H_{35}N_6O_8P$

分子量：602.58

化学構造式：



性　状：白色～微黄白色又は黄色の固体

溶解性：メタノール、テトラヒドロフランに溶けやすく、エタノールにやや溶けやすく、酢酸イソプロピルに溶けにくい。

融　点：138℃

分配係数：log P=3.2

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 本剤は、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り、現時点での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、可能な限り本剤が投与された全症例について副作用情報等の本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。また、得られた情報を定期的に報告すること。

21.3 本剤の安全性に関する追加的に実施された評価に基づき、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

1バイアル

***23. 主要文献

1) FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION（EUA）OF REMDESIVIR（GS-5734™）
2) 社内資料（レムデシビル治験薬概要書）
3) 社内資料（NIAID ACTT-1試験）
4) 社内資料（GS-US-540-5773試験）
5) Goldman JD, et al. N Engl J Med. 2020；383（19）：1827-1837
6) 社内資料（GS-US-540-5774試験）
7) Spinner CD, et al. JAMA 2020；324（11）：1048-1057
8) Pruijssers AJ, et al. Cell Rep. 2020；32（3）：107940
9) Xie X, et al. Nat Commun. 2020；11（1）：5214
10) 社内資料（PC-540-2026試験）
11) 社内資料（PC-540-2028試験）
12) 社内資料（PC-540-2029試験）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ギリアド・サイエンシズ株式会社
メディカルサポートセンター
〒100-6616　東京都千代田区丸の内一丁目9番2号
グラントウキョウサウスタワー
フリーダイアル　0120-506-295
FAX　03-5958-2959
受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ギリアド・サイエンシズ株式会社
東京都千代田区丸の内1-9-2
グラントウキョウサウスタワー

Ⓡ：登録商標
05-GS

＊2021年11月改訂（第2版、効能変更、用法変更、販売名変更）
2021年7月作成

注意－特例承認医薬品

日本標準商品分類番号
87625

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：24箇月

抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体
カシリビマブ（遺伝子組換え）注／イムデビマブ（遺伝子組換え）注

生物由来製品、処方箋医薬品注)

＊ロナプリーブ®注射液セット300
＊ロナプリーブ®注射液セット1332
＊RONAPREVE® Injection Set

	注射液セット300	注射液セット1332
＊承認番号	30300AMX00459	30300AMX00460
販売開始	2021年7月	2021年7月

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

＊**1．警告**
〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉
SARS-CoV-2による感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり、本剤はワクチンに置き換わるものではない。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ロナプリーブ注射液セット300	
有効成分	1バイアル（2.5mL）中カシリビマブ（遺伝子組換え）注1) 300mg注2)	1バイアル（2.5mL）中イムデビマブ（遺伝子組換え）注1) 300mg注2)
添加剤	1バイアル（2.5mL）中 L-ヒスチジン 1.9mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.7mg 精製白糖 200mg ポリソルベート80 2.5mg	1バイアル（2.5mL）中 L-ヒスチジン 1.9mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.7mg 精製白糖 200mg ポリソルベート80 2.5mg

販売名	ロナプリーブ注射液セット1332	
有効成分	1バイアル（11.1mL）中カシリビマブ（遺伝子組換え）注1) 1332mg注2)	1バイアル（11.1mL）中イムデビマブ（遺伝子組換え）注1) 1332mg注2)
添加剤	1バイアル（11.1mL）中 L-ヒスチジン 8.3mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 12.1mg 精製白糖 888mg ポリソルベート80 11.1mg	1バイアル（11.1mL）中 L-ヒスチジン 8.3mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 12.1mg 精製白糖 888mg ポリソルベート80 11.1mg

注1）本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注2）本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	ロナプリーブ注射液セット300	
有効成分	カシリビマブ	イムデビマブ
剤形	注射剤（バイアル）	注射剤（バイアル）
性状	無色～帯褐黄色の液	無色～帯褐黄色の液
pH	5.7～6.3	5.7～6.3
浸透圧比	1.0～1.5（生理食塩液に対する比）	1.0～1.5（生理食塩液に対する比）

販売名	ロナプリーブ注射液セット1332	
有効成分	カシリビマブ	イムデビマブ
剤形	注射剤（バイアル）	注射剤（バイアル）
性状	無色～帯褐黄色の液	無色～帯褐黄色の液
pH	5.7～6.3	5.7～6.3
浸透圧比	1.0～1.5（生理食塩液に対する比）	1.0～1.5（生理食塩液に対する比）

07XKHW

＊4．効能又は効果
SARS-CoV-2による感染症及びその発症抑制

＊5．効能又は効果に関連する注意
〈SARS-CoV-2による感染症〉
5.1 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し、酸素投与を要しない患者を対象に投与を行うこと。［17.1.1参照］
5.2 高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において症状が悪化したとの報告がある。［15.1.1参照］
〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉
5.3 以下のすべてを満たす者に投与すること。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。［7.3参照］
・SARS-CoV-2による感染症患者の同居家族又は共同生活者等の濃厚接触者、又は無症状のSARS-CoV-2病原体保有者［17.1.2参照］
・原則として、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する者
・SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン接種歴を有しない者、又はワクチン接種歴を有する場合でその効果が不十分と考えられる者
〈効能共通〉
5.4 本剤の中和活性が低いSARS-CoV-2変異株に対しては本剤の有効性が期待できない可能性があるため、SARS-CoV-2の最新の流行株の情報を踏まえ、本剤投与の適切性を検討すること。［7.3、18.2参照］

＊6．用法及び用量
通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、カシリビマブ（遺伝子組換え）及びイムデビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ600mgを併用により単回点滴静注又は単回皮下注射する。

＊7．用法及び用量に関連する注意
〈SARS-CoV-2による感染症〉
7.1 SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与すること。臨床試験において、症状発現から8日目以降に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。［17.1.1参照］
7.2 点滴静注により投与すること。点滴静注による投与が実施できずやむを得ない場合にのみ皮下注射による投与を検討すること。臨床試験において皮下注射による投与時の有効性は確認されていない。
〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉
7.3 本剤の投与が適切と判断された後に速やかに投与すること。［5.3、5.4参照］
7.4 投与後30日目以降の有効性を裏付けるデータは得られていない。［17.1.2参照］

8．重要な基本的注意
8.1 アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、本剤投与中はアナフィラキシーショック、アナフィラキシーに対する適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。［11.1.1参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。一般にヒトIgGは胎盤を通過することが知られている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本薬のヒト乳汁への移行性については不明であるが、一般にヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られている。

＊9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）

アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、薬物治療等の適切な処置を行うこと。[8.1参照]

11.1.2 infusion reaction（0.2%）

infusion reaction（発熱、呼吸困難、酸素飽和度低下、悪寒、嘔気、不整脈、胸痛、胸部不快感、脱力感、精神状態変化、頭痛、気管支痙攣、低血圧、高血圧、咽頭炎、蕁麻疹、そう痒、筋痛、めまい等）があらわれることがある。異常が認められた場合には投与速度の減速、投与中断又は投与中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

＊11.2 その他の副作用

	頻度不明
その他	注射部位反応（紅斑、そう痒、斑状出血、浮腫、疼痛、蕁麻疹等）

発現頻度はCOV-2067試験から集計した。

14. 適用上の注意

＊14.1 薬剤調製時の注意

〈用法共通〉

14.1.1 調製前に約20分間室温に放置しておくこと。

14.1.2 調製前に微粒子又は変色がないか目視検査を行うこと。異物、変色、その他異常を認めた場合は、使用しないこと。

14.1.3 11.1mLバイアルには、2回投与分（1回5mL）の溶液が含まれる。1回分の溶液を抜き取った後のバイアルは、室温（25℃まで）で最大16時間、又は2～8℃で最大48時間保存可能である。最大保存期間を超えた場合は使用せず廃棄すること。

〈点滴静注〉

14.1.4 表14-1を参考に、それぞれ別の滅菌シリンジで、カシリビマブ製剤及びイムデビマブ製剤のバイアルから必要量を抜き取り、同一の日局生理食塩液の点滴バッグに全量を投入すること。

14.1.5 10回を目安に静かに点滴バッグを転倒混和すること。振り混ぜないこと。

〈皮下注射〉

14.1.6 カシリビマブ製剤及びイムデビマブ製剤のバイアルからそれぞれ別の滅菌シリンジ各2本（計4本）に2.5mLずつ抜き取ること。その際、カシリビマブ製剤及びイムデビマブ製剤を混ぜないこと。

＊14.2 薬剤投与時の注意

〈点滴静注〉

14.2.1 0.2μmのインラインフィルターを通して投与すること。

14.2.2 調製した溶液は独立したラインより投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

14.2.3 希釈した液の投与速度は、表14-1における最大投与速度を超えないようにすること。

07XKHW

〈皮下注射〉

14.2.4 注射部位は、腹部、大腿部又は上腕部を選び、調製した計4本のシリンジを別々の場所に投与すること。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は各回の注射部位から少なくとも5cm離すこと。

14.2.5 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しないこと。

表14-1 カシリビマブ600mg/イムデビマブ600mgを調製する場合（点滴静注）

バイアルからの吸引量	必要なバイアル数	日局生理食塩液量	最大投与速度	最小投与時間
カシリビマブ 5mL イムデビマブ 5mL	11.1mLバイアルを各1本又は2.5mLバイアルを各2本	50mL	180mL/時	20分
		100mL	330mL/時	20分
		150mL	480mL/時	20分
		250mL	520mL/時	30分

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において、本剤投与後にSARS-CoV-2による感染症の徴候や症状の悪化（発熱、低酸素症、呼吸困難、不整脈、倦怠感、精神状態変化等）が報告されている。[5.2参照]

＊15.1.2 臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

＊16.1.1 単回投与

(1) 日本人成人被験者（SARS-CoV-2による感染症ではない被験者）

日本人成人被験者（SARS-CoV-2による感染症ではない被験者）を対象にカシリビマブ及びイムデビマブそれぞれ1200～4000mg[注1)]を60分かけて単回点滴静注した際の薬物動態パラメータ[1)]及びそれぞれ600mgを単回皮下注射した際の薬物動態パラメータ[2)]は以下の通りであった。

表16-1 日本人成人被験者における単回点滴静注時のカシリビマブ及びイムデビマブの薬物動態パラメータ

	用量 (mg)	C_{max}[注2)] (mg/L)	C_{28}[注3)] (mg/L)	$AUC_{0\text{-}28}$ (mg・day/L)	$t_{1/2}$ (day)
カシリビマブ	1200	338±44.3	86.9±9.44	4170±524	22.0±2.55
	4000	1130±147	320±81.8	14200±2390	24.3±5.42
イムデビマブ	1200	361±25.8	74.9±8.46	3870±449	19.5±1.41
	4000	1140±142	266±68.2	13200±2310	19.3±2.99

各6例、平均値±標準偏差

表16-2 日本人成人被験者におけるカシリビマブ及びイムデビマブそれぞれ600mg単回皮下注射時の薬物動態パラメータ

	T_{max} (day)	C_{max}[注4)] (mg/L)	C_{28}[注3)] (mg/L)	$AUC_{0\text{-}28}$ (mg・day/L)	$t_{1/2}$ (day)
カシリビマブ	7.08 (7.08-7.10) [6]	64.0±13.9 [6]	37.4±6.81 [6]	1360±285 [6]	27.0±3.67 [5]
イムデビマブ	7.08 (3.00-7.09) [6]	62.1±16.0 [6]	32.5±8.07 [6]	1290±329 [6]	24.0±4.67 [6]

平均値±標準偏差［例数］（T_{max}は、中央値（最小値-最大値））

(2) 外国人のSARS-CoV-2による感染症患者

COV-2067試験における18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象にカシリビマブ及びイムデビマブそれぞれ600～4000mg[注1)]を60分かけて単回点滴静注した際の薬物動態パラメータは以下の通りであった[1)]（外国人データ）。

表16-3 外国人のSARS-CoV-2による感染症患者における単回点滴静注時のカシリビマブ及びイムデビマブの薬物動態パラメータ

	用量（mg）	C_{max}[注2)]（mg/L）	C_{28}[注3)]（mg/L）
カシリビマブ	600	192±80.9 [183]	46.2±22.3 [144]
	1200	331±109 [807]	78.0±28.6 [926]
	4000	1077±323 [631]	255±88.2 [791]
イムデビマブ	600	198±84.8 [196]	38.5±19.7 [144]
	1200	331±114 [846]	63.8±23.9 [926]
	4000	1073±309 [647]	207±74.0 [774]

平均値±標準偏差［例数］

注1）点滴静注及び皮下注射いずれにおいても、カシリビマブ及びイムデビマブの承認用量はそれぞれ600mgである。
注2）点滴静注直後の血清中濃度
注3）投与28日後の血清中濃度
注4）皮下注射後の最高血清中濃度

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈SARS-CoV-2による感染症〉

＊17.1.1 海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験（COV-2067試験）

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象に、本剤単回点滴静注時の有効性、安全性及び忍容性を評価することを目的として、第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。第Ⅲ相パートでは、重症化リスク因子を有し酸素飽和度93%（室内気）以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象に、主要評価項目である無作為化後29日目までのSARS-CoV-2による感染症に関連のある入院又は理由を問わない死亡（イベント）が認められた被験者の割合を評価した。イベント発現例数は、カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群では7/736例（1.0%）、プラセボ群では24/748例（3.2%）であり、リスク減少率は70.4%（95%信頼区間：31.6%、87.1%）（Cochran-Mantel-Haenszel検定、p=0.0024）であった[3)]。

表17-1 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

	カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群	プラセボ群
mFAS[注1)]集団例数	736例	748例
無作為化後29日目までのSARS-CoV-2 による感染症に関連のある入院又は理由を問わない死亡のリスク減少率[注2)]	70.4% （95%信頼区間：31.6%、87.1%） （p=0.0024）	
イベント発現例数	7例 （1.0%）	24例 （3.2%）

なお、本試験の主な選択・除外基準は表17-2の通りであった。

表17-2 主な選択・除外基準

選択基準	1.SARS-CoV-2陽性（無作為化前72時間以内に採取された鼻咽頭、鼻腔、口腔咽頭又は唾液検体を用いた抗原検査又はRT-PCR検査等により確認） 2.SARS-CoV-2による感染症に合致する症状を有すると治験責任医師等が判断し、かつ、当該症状発症が無作為化前7日以内 3.酸素飽和度が93%以上（室内気） 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 ・50歳以上 ・肥満（BMI 30kg/m^{2}以上） ・心血管疾患（高血圧を含む） ・慢性肺疾患（喘息を含む） ・1型又は2型糖尿病 ・慢性腎障害（透析患者を含む） ・慢性肝疾患 ・免疫抑制状態（治験責任医師等の判断による。例：悪性腫瘍治療、骨髄又は臓器移植、免疫不全、コントロール不良のHIV、AIDS、鎌状赤血球貧血、サラセミア、免疫抑制剤の長期投与）
除外基準	1.無作為化の前にSARS-CoV-2による感染症により入院した患者又は無作為化時点で入院中（理由を問わず）の患者 2.血清学的検査によりSARS-CoV-2抗体陽性であることが判明している患者 3.無作為化前の72時間より前に採取された検体を用いた抗原検査又はRT-PCR検査等によりSARS-CoV-2陽性である患者 4.SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン（承認の有無を問わない）を無作為化前若しくは無作為化時に接種した、又は治験薬投与後90日以内（米国CDCの推奨期間があれば従う）に接種予定の患者

本試験（第Ⅲ相パート）では、重篤な有害事象、投与後3日目までに発現したグレード2以上のinfusion reaction、投与後28日目までに発現したグレード2以上の過敏症反応、投与後28日目までに発現した有害事象で医療機関受診に至った有害事象のみが収集された。有害事象の発現状況は表17-3の通りであった[4)]。本剤群で報告された副作用は、infusion reaction 2例（0.2%）であった。[5.1、7.1参照]
なお、グレード分類はCommon Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）等が用いられた。

表17-3 有害事象の発現状況

	カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群	プラセボ群
安全性解析集団例数	827例	1843例
重篤な有害事象	9例 （1.1%）	74例 （4.0%）
infusion reaction	2例 （0.2%）	0
過敏症反応	0	1例 （0.1%未満）
医療機関受診に至った有害事象（SARS-CoV-2による感染症に関連しない）[注3)]	0	5例 （0.3%）
医療機関受診に至った有害事象（SARS-CoV-2による感染症に関連する）[注3)]	15例 （1.8%）	47例 （2.6%）

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

＊17.1.2 海外第Ⅲ相試験（COV-2069試験）

家庭内で最初のSARS-CoV-2感染者と同居するSARS-CoV-2による感染症の症状がない12歳以上の被験者を対象に、本剤単回皮下注射時の有効性及び安全性を評価することを目的として、第Ⅲ相、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本試験では、主要評価項目である無作為化後29日目までにSARS-CoV-2による感染症の症状が認められ、かつ症状発現がRT-qPCR

陽性となった検体採取日から14日以内である被験者（イベント）の割合を評価した。

コホートA（ベースラインのRT-qPCRが陰性）において、イベント発現例数はカシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群では11/753例（1.5%）、プラセボ群では59/752例（7.8%）であり、リスク減少率は81.4%（95%信頼区間：65.3%、90.1%）、オッズ比は0.17（95%信頼区間：0.090、0.332）（ロジスティック回帰分析、P<0.0001）であった[5)]。コホートB（ベースラインのRT-qPCRが陽性）において、イベント発現例数はカシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群では29/100例（29.0%）、プラセボ群では44/104例（42.3%）であり、リスク減少率は31.5%（95%信頼区間：0.3%、53.4%）、オッズ比は0.54（95%信頼区間：0.298、0.966）（ロジスティック回帰分析、P=0.0380）であった[5)]。

表17-4 家庭内で最初のSARS-CoV-2感染者と同居するSARS-CoV-2による感染症の症状がない被験者に対する有効性

	カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群	プラセボ群
コホートA		
イベント発現割合	1.5%（11/753例）	7.8%（59/752例）
リスク減少率[注2)]	81.4%（95%信頼区間：65.3%、90.1%）	
オッズ比[注4)]	0.17（95%信頼区間：0.090、0.332）（P<0.0001）	
コホートB		
イベント発現割合	29.0%（29/100例）	42.3%（44/104例）
リスク減少率[注2)]	31.5%（95%信頼区間：0.3%、53.4%）	
オッズ比[注4)]	0.54（95%信頼区間：0.298、0.966）（P=0.0380）	

なお、本試験の主な選択・除外基準は表17-5の通りであった。

表17-5 主な選択・除外基準

選択基準	1.家庭内で最初のSARS-CoV-2感染者（初発例）と同居する無症候の被験者。なお、初発例においてSARS-CoV-2陽性が確認された検体の採取から96時間以内に被験者が無作為化される必要がある 2.無作為化後29日目まで初発例と生活を共にすることが見込まれる 3.既往歴及びスクリーニング時の診察に基づき治験責任医師等により健康であると判断される（慢性かつ安定した症状を有する場合を含む）
除外基準	1.被験者の申告に基づき、SARS-CoV-2のRT-PCR陽性又は血清学的検査陽性であったことがある 2.初発例を除き、SARS-CoV-2感染の既往歴を有する者と同居したことがある又はSARS-CoV-2感染者と同居している 3.SARS-CoV-2による感染症に合致する症状（呼吸器症状に限らない）を有する 4.スクリーニング前6カ月以内にSARS-CoV-2による感染症の症状を伴う呼吸器疾患の既往歴を有する 5.ナーシングホームに入居している 6.SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン（承認の有無を問わない）の接種歴がある

コホートAにおける副作用の発現状況は、カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群4.3%（57/1311例）、プラセボ群2.5%（32/1306例）であった[6)]。発現割合が1%以上の副作用は、カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群は注射部位反応4.0%（53/1311例）、プラセボ群は注射部位反応1.3%（17/1306例）であった。コホートBにおける副作用の発現状況は、カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群4.5%（7/155例）、プラセボ群4.5%（7/156例）であった[6)]。発現割合が1%以上の副作用は、カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群は注射部位反応3.9%（6/155例）、プラセボ群はCOVID-19が1.3%（2/156例）であった。[5.3、7.4参照]

注1）mFAS：ベースライン時の鼻咽頭ぬぐい検体を用いたSARS-CoV-2のRT-qPCR検査結果が陽性であった患者集団

注2）（1－カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群のイベント発現割合/プラセボ群のイベント発現割合）×100

注3）治験責任医師等により、SARS-CoV-2による感染症に関連する事象であるか否かが判断された。

注4）治療群、地域（米国、米国以外）、年齢（12歳以上50歳未満、50歳以上）を固定効果としたロジスティック回帰

18．薬効薬理

18.1 作用機序

カシリビマブ及びイムデビマブは、SARS-CoV-2ウイルスのスパイクタンパク質を認識し、SARS-CoV-2の宿主細胞への侵入を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制すると考えられている[7)]。また、カシリビマブ及びイムデビマブはSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に対して異なる部位を認識する[8),9)]。

＊18.2 変異株に対する効果

*In vitro*における検討において、懸念すべき変異株（VOC）及び注目すべき変異株（VOI）のうち、alpha株（B.1.1.7系統）、beta株（B.1.351系統）、gamma株（P.1系統）、delta株（B.1.617.2、AY.1、AY.2 及びAY.3系統）、epsilon株（B.1.427 及び B.1.429系統）、B.1.526.1系統、zeta株（P.2系統）、eta株（B.1.525系統）、theta株（P.3系統）、iota株（B.1.526系統）、R.1系統、kappa株（B.1.617.1系統）、B.1.617.3系統、lambda株（C.37系統）及びmu株（B.1.621及びB.1.621.1系統）のスパイクタンパク質の全配列又はその主要変異に対して本剤が中和活性を保持していることが示唆された[10),11)]。[5.4参照]

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：カシリビマブ（遺伝子組換え）（Casirivimab（Genetical Recombination））（JAN）

分子式：$C_{6454}H_{9976}N_{1704}O_{2024}S_{44}$

分子量：約148,000

構造式：アミノ酸残基214個のL鎖2本とアミノ酸残基450個のH鎖2本からなる糖タンパク質

一般的名称：イムデビマブ（遺伝子組換え）（Imdevimab（Genetical Recombination））（JAN）

分子式：$C_{6396}H_{9882}N_{1694}O_{2018}S_{42}$

分子量：約147,000

構造式：アミノ酸残基216個のL鎖2本とアミノ酸残基450個のH鎖2本からなる糖タンパク質

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

＊21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

07XKHW

22．包装

〈ロナプリーブ注射液セット300〉

カシリビマブ製剤2.5mL×1バイアル及び
イムデビマブ製剤2.5mL×1バイアル

〈ロナプリーブ注射液セット1332〉

カシリビマブ製剤11.1mL×1バイアル及び
イムデビマブ製剤11.1mL×1バイアル

＊23．主要文献

1）JV43180試験及びCOV-2067試験薬物動態結果（2021年7月19日承認、CTD2.7.2.2）
2）JV43180試験薬物動態結果（2021年11月承認、CTD2.7.2.2.2）
3）COV-2067試験有効性結果（2021年7月19日承認、CTD2.5.4.2）
4）COV-2067試験安全性結果（2021年7月19日承認、CTD2.5.5.2）
5）COV-2069試験有効性結果（2021年11月承認、CTD2.5.4.3）
6）COV-2069試験安全性結果（2021年11月承認、CTD2.5.5）
7）ウイルス中和試験（2021年7月19日承認、CTD2.6.2.2.4）
8）低温電子顕微鏡を用いたSARS-CoV-2 RBDへの結合特性（2021年7月19日承認、CTD2.6.2.2.2）
9）REGN10933及びREGN10987のSARS-CoV-2 RBDに対する競合的結合特性（2021年7月19日承認、CTD2.6.2.2.3）
10）Antiviral Resistance（Section 15）（2021年8月改訂版、FDA FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EUA OF REGEN-COV™（casirivimab and imdevimab））
11）REGN10933及びREGN10987のスパイクタンパク質に対する中和試験（2021年7月19日承認、CTD4.2.1.1-5）

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Roche ロシュ グループ

Ⓡ F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

2021年9月作成（第1版）

注意－特例承認医薬品

日本標準商品分類番号
87625

貯法：2～8℃で保存
有効期間：12ヵ月

抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体
ソトロビマブ（遺伝子組換え）注

承認番号	30300AMX00434
販売開始	2021年9月

規制区分：
生物由来製品、
処方箋医薬品注）

ゼビュディ点滴静注液500mg
XEVUDY for Intravenous Injection

本剤は、本邦で特例承認されたものであり、承認時において一部の試験成績は評価されていないことから、本剤の使用に当たっては、あらかじめ患者又は代諾者にその旨を説明し、文書による同意を得てから投与すること。

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	ゼビュディ点滴静注液500mg
有効成分	1バイアル（8mL）中 ソトロビマブ（遺伝子組換え）500mg注）
添加剤	L-ヒスチジン　12.08mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物　17.2mg 精製白糖　560mg ポリソルベート80　3.2mg L-メチオニン　6.0mg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注）注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから500mgを注射するに足る量を確保するために過量充てんされている。

3.2 製剤の性状

販売名	ゼビュディ点滴静注液500mg
剤形・性状	無色～黄色又は褐色澄明の注射液
pH	5.5～6.5
浸透圧比	0.8～1.2（生理食塩液に対する比）

4．効能又は効果
SARS-CoV-2による感染症

5．効能又は効果に関連する注意
5.1 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し、酸素投与を要しない患者を対象に投与を行うこと。[17.1.1参照]
5.2 他の抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体が投与された高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において症状が悪化したとの報告がある。[15.1参照]
5.3 本剤の中和活性が低いSARS-CoV-2変異株に対しては本剤の有効性が期待できない可能性があるため、SARS-CoV-2の最新の流行株の情報を踏まえ、本剤投与の適切性を検討すること。[18.2参照]

6．用法及び用量
通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、ソトロビマブ（遺伝子組換え）として500mgを単回点滴静注する。

7．用法及び用量に関連する注意
SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与すること。症状発現から1週間程度までを目安に投与することが望ましい。[17.1.1参照]

8．重要な基本的注意
アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、本剤投与中はアナフィラキシーショック、アナフィラキシーに対する適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。[11.1.1参照]

9．特定の背景を有する患者に関する注意
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。一般にヒトIgGは胎盤を通過することが知られている。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行性については不明であるが、一般にヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られている。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。

11．副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）
アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、薬物治療等の適切な処置を行うこと。[8.参照]
11.1.2 Infusion reaction（頻度不明）
Infusion reaction（発熱、呼吸困難、酸素飽和度低下、悪寒、嘔気、不整脈、胸痛、胸部不快感、脱力感、精神状態変化、頭痛、気管支痙攣、低血圧、高血圧、咽頭炎、蕁麻疹、そう痒、筋痛、めまい等）があらわれることがある。異常が認められた場合には投与速度の減速、投与中断又は投与中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
11.2 その他の副作用

	1%未満
過敏症	発疹、皮膚反応
胃腸障害	悪心
一般・全身障害および投与部位の状態	注入部位疼痛、疼痛
臨床検査	血中重炭酸塩減少、C-反応性蛋白増加、AST増加、ALP増加、γ-GTP増加、酸素飽和度低下
神経系障害	頭痛、味覚不全
精神障害	不眠症

14．適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 本剤は生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で用時希釈して使用すること。希釈前に生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の点滴バッグ（50mL又は100mL）から8mLをあらかじめ抜き取っておくこと。

14.1.2 患者1人あたり1バイアルを冷蔵庫から取り出し、希釈前に室温で遮光して約15分間静置すること。

14.1.3 溶液に粒子や変色がないこと、バイアルに欠陥がないことを目視で確認すること。これらの異常が認められた場合は使用しないこと。

14.1.4 気泡ができないように穏やかにバイアルを数回回転させ、激しく振とうしないこと。

14.1.5 バイアルから8mLを取り、点滴バッグへ添加すること。

14.1.6 点滴バッグを穏やかに3～5回前後に揺り動かす。点滴バッグの反転は避け、気泡ができないようにすること。

14.1.7 本剤は調製後すみやかに点滴静注すること。希釈後の溶液を保存する場合は25℃以下で保存し、6時間以内に投与を完了すること。低温（2～8℃）で保存した場合は、使用時に溶液を室温に戻し、希釈時から24時間以内に投与を完了すること。

14.1.8 バイアルの残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他の薬剤と同時に投与しないこと。生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外との適合性は不明である。

14.2.2 タンパク質低吸着性の0.2μmインラインフィルター（ポリエーテルスルホン製等）を使用することが望ましい。

14.2.3 点滴静注は室温で30分かけて行うこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

他の抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体が投与された高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において、SARS-CoV-2による感染症の徴候や症状の悪化（発熱、低酸素症、呼吸困難、不整脈、倦怠感、精神状態変化等）が報告されている。[5.2参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者にソトロビマブ500mgを1時間かけて単回点滴静注した時の薬物動態パラメータを表1に示す（外国人データ）。

表1 ソトロビマブ500mgをSARS-CoV-2による感染症患者に単回点滴静注した時の薬物動態パラメータ（外国人データ）

薬物動態パラメータ	Cmax (μg/mL)	C_{28}[注1)] (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}28}$[注2)] (day・μg/mL)	$t_{1/2}$ (day)
平均値±標準偏差	219±100	25.8±8.3	1529±147	49.3±7.3

各9例

注1）投与28日後の血清中濃度（C_{28}）：363例

注2）8例

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（COMET-ICE試験、214367試験）

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験であり、ソトロビマブ500mg又はプラセボを1時間かけて単回点滴静注した。主要評価項目は無作為化後29日目までにSARS-CoV-2による感染症の疾患進行（何らかの疾患の急性期管理のための24時間超の入院、又は理由を問わない死亡と定義）のイベントが認められた被験者の割合とされた。中間解析（2021年3月4日データカットオフ）における主要評価項目の結果は、ソトロビマブ群1%（3/291例）及びプラセボ群7%（21/292例）であり、調整相対リスク低下率は85%（97.24%信頼区間：44%，96%）であり、試験は早期有効中止された（p=0.002）。また、最終解析（2021年4月27日データカットオフ）における主要評価項目の結果は、ソトロビマブ群1%（6/528例）及びプラセボ群6%（30/529例）であり、調整相対リスク低下率は79%（95%信頼区間：50%，91%）であった（p<0.001）。

表1 ITT集団における主要評価項目の結果

		ソトロビマブ群	プラセボ群
中間解析	イベント発現割合	1%（3/291例）	7%（21/292例）
	調整相対リスク低下率[注1)、注2)]（97.24%信頼区間）[注2)]	85%（44%，96%）	
	p値[注3)]	0.002	
最終解析	イベント発現割合	1%（6/528例）	6%（30/529例）
	調整相対リスク低下率[注1)、注2)]（95%信頼区間）[注2)]	79%（50%，91%）	
	p値	<0.001	

注1）（1－ソトロビマブ群のイベント発現割合/プラセボ群のイベント発現割合）×100

注2）投与群、症状発現からの時間、年齢、性別を共変量とした正確ポアソン回帰モデル

注3）有意水準両側0.02758。試験全体の有意水準は両側0.05とし、中間解析による仮説検定の多重性の調整方法としてHwang-Shih-DeCani（γ=1）型のLan-DeMetsのα消費関数が用いられた。

なお、本試験の主な選択・除外基準は表2のとおりであった。

表2 主な選択・除外基準

選択基準	1.SARS-CoV-2陽性（組入れ前7日以内に採取された検体を用いたRT-PCR検査、抗原検査等により確認） 2.SARS-CoV-2による感染症に合致する症状を有し、かつ、当該症状発症が組入れ前5日以内 3.酸素飽和度が94%以上（室内気） 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 ・55歳以上 ・薬物治療を要する糖尿病 ・肥満（BMI 30kg/m^{2}超） ・慢性腎障害（eGFRが60mL/分/1.73m^{2}未満） ・うっ血性心不全（NYHA心機能分類クラスⅡ以上） ・慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患又は労作時の呼吸困難を伴う肺気腫） ・中等症から重症の喘息（症状コントロールのために吸入ステロイドを要する又は組入れ前1年以内に経口ステロイドが処方されている者）
除外基準	1.入院中の患者、又は治験責任医師により組入れから24時間以内に入院を要する可能性が高い若しくは7日以内に死亡に至る可能性が高いと判断される患者 2.重度のSARS-CoV-2による感染症に一致する症状（安静時の息切れ、呼吸窮迫、酸素投与を要すると定義）を有する患者 3.重度の免疫不全状態の患者 4.SARS-CoV-2による感染症に対するワクチンを無作為化前に接種した患者、又は治験薬投与後4週間以内に接種予定の患者

副作用発現頻度はソトロビマブ群で2%（8/523例）であった。その内訳は、発疹、皮膚反応、悪心、注入部位疼痛、疼痛、血中重炭酸塩減少、C-反応性蛋白増加、AST増加、血中ALP増加、γ-GTP増加、酸素飽和度低下、味覚不全、頭痛、不眠症でいずれも1%未満（各1/523例）であった。[5.1、7.参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ソトロビマブは、SARS-CoV-2スパイクタンパク質の受容体結合ドメイン上のACE2受容体結合部位とは異なる部位に結合し、SARS-CoV-2に対する中和作用を示す。また、*in vitro*において、SARS-CoV-2スパイクタンパク質を発現する細胞に対し抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性及び抗体依存性細胞貪食（ADCP）活性を誘導した。

18.2 *In vitro*における抗ウイルス活性

ソトロビマブは、SARS-CoV-2（野生型USA-WA1/2020分離株）に対し、濃度依存的な中和作用を示した（EC50の平均値：100.1ng/mL）。また、懸念すべき変異株（VOC）及び注目すべき変異株（VOI）のうち、alpha株（B.1.1.7系統）、beta株（B.1.351系統）、gamma株（P.1系統）、delta株（B.1.617.2、AY.1及びAY.2系統）、B.1.427系統、B.1.429系統、eta株（B.1.525系統）、iota株（B.1.526系統）、kappa株（B.1.617.1系統）及びlambda株(C.37系統)にみられるスパイクタンパク質の主要変異を導入したシュードタイプウイルスに対して中和活性を保持していることが示唆された（EC50は野生型の0.35～2.3倍）。[5.3参照]

18.3 耐性

18.3.1 非臨床試験成績

抗体[注]濃度を漸増させて実施した*in vitro*耐性選択試験において、モノクローナル抗体耐性変異としてE340Aが同定された。ソトロビマブのエピトープに変異を導入したシュードタイプウイルスの試験では、E340、P337及びK356への変異導入により感受性の低下がみられた（中和活性のEC50は野生型の5.13～297倍超）。

注）ソトロビマブのFc領域に3アミノ酸変異が加えられている以外同一の構造の抗体

18.3.2 臨床試験成績（2021年5月18日データカットオフ）

COMET-ICE試験では、ベースライン後に塩基配列解析が可能であったソトロビマブ群の被験者45例のうち、ベースライン以降にエピトープの変異［アレル頻度（%）］が10例［E340K（≥99.7%）：4例、S359G（12.2%及び8.3%）：2例、A344V（6.2%）、R346G（5.2%）、K356R（7.5%）、C361T（6.0%）：各1例］に検出された。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ソトロビマブ（遺伝子組換え）
Sotrovimab（Genetical Recombination）

本　　質：ソトロビマブは遺伝子組換え抗SARS-CoV-2スパイクタンパク質モノクローナル抗体であり、ヒトIgG1に由来する。H鎖の438及び444番目のアミノ酸残基は、それぞれLeu及びSerに置換されている。ソトロビマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ソトロビマブは、457個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（λ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

分　子　式：$C_{6492}H_{10060}N_{1744}O_{2038}S_{40}$（糖鎖部分を含まない）

分　子　量：約149,000

20．取扱い上の注意

凍結を避けて保存すること。外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

21.3 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4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。

22．包装

8mL［1バイアル］

24．文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007（9：00～17：45/土日祝日及び当社休業日を除く）
FAX：0120-561-047（24時間受付）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂１－８－１
http://jp.gsk.com

CTD 第 1 部

1.8　添付文書（案）

最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

20XX 年 XX 月作成（第1版）

貯　　法：室温保存
有効期間：24箇月

注意－特例承認医薬品

日本標準商品分類番号
87625

承認番号	
販売開始	－

抗ウイルス剤

モルヌピラビルカプセル

ラゲブリオ®カプセル200mg

LAGEVRIO® Capsules 200mg

本剤は、本邦で特例承認されたものであり、承認時において有効性、安全性、品質に係る情報は限られており、引き続き情報を収集中である。そのため、本剤の使用に当たっては、あらかじめ患者又は代諾者に、その旨並びに有効性及び安全性に関する情報を十分に説明し、文書による同意を得てから投与すること。

劇薬
処方箋医薬品：注意―医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

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
分量	モルヌピラビルとして200 mg
添加剤	内容物：ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム カプセル：ヒプロメロース、三二酸化鉄、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名	ラゲブリオ®カプセル200 mg	
剤形・色調	硬カプセル剤 赤茶色不透明	
識別コード	なし	82
形状		
号数	0	
長径（mm）	21.7	
短径（mm）	7.64	
カプセル内容物の質量（mg）	285.7	

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。［17.1.1参照］
5.2 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。

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与を開始すること。臨床試験において、症状発現から6日目以降に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。［17.1.1参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［2.2、9.5参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。
動物実験で胎児毒性が報告されている。妊娠ラットの器官形成期にモルヌピラビルを投与した実験において、*N*-ヒドロキシシチジン（NHC）の臨床曝露量の8倍に相当する用量で催奇形性及び胚・胎児致死が、3倍以上に相当する用量で胎児の発育遅延が認められている。また、妊娠ウサギの器官形成期にモルヌピラビルを投与した実験において、NHCの臨床曝露量の18倍に相当する用量で胎児体重の低値が認められている。［2.2、9.4参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
動物において、モルヌピラビルの乳汁移行試験は実施しておらず、ヒト乳汁中への移行の有無及び乳汁産生への影響に関するデータはない。

9.7 小児等

18歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害	下痢、悪心	嘔吐	
神経系障害	浮動性めまい、頭痛		
皮膚及び皮下組織障害		発疹、蕁麻疹	中毒性皮疹

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 モルヌピラビル及びNHCの細菌を用いた変異原性試験の結果は陽性であった。しかし、げっ歯類を用いた2種の変異原性試験（Pig-a試験及びBig Blue®トランスジェニック動物を用いた*cII*遺伝子座における試験）を実施した結果、変異原性は認められなかった。*In vitro*小核試験及びラットを用いた小核試験の結果は陰性であった。

15.2.2 3ヵ月間投与毒性試験において、NHCのAUCに基づく臨床曝露量の5.4倍に相当する用量の投与で急速に成長しているラットの大腿骨及び脛骨に骨端軟骨成長板の肥厚が認められた。同様の変化は、ラットの1ヵ月間投与試験（曝露量は上記試験と同程度）並びにマウス（臨床曝露量の19倍までを1ヵ月間投与）及びイヌ（臨床曝露量の1.6倍までを14日間投与）の試験では認められていない。

15.2.3 イヌにNHCの臨床曝露量の0.4倍以上に相当する用量を投与した際に回復性のある骨髄毒性（すべての造血系細胞に影響）が認められた。モルヌピラビルを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。同様の変化は他の動物種では認められていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

モルヌピラビルは NHC のプロドラッグであり、全身循環へ到達する前に主要代謝物である NHC へ加水分解され細胞内に取り込まれた後、活性型であるリボヌクレオシド三リン酸化体（NHC-TP）にリン酸化される。

(1) 単回投与

健康成人にモルヌピラビル800 mg を単回経口投与した際の NHC の血漿中濃度推移を図1に、血漿中薬物動態パラメータを表1に示す。モルヌピラビル50～1600 mg の範囲で、NHC の C_{max} 及び AUC は概して用量に比例して増加した（外国人データ）。

図1 健康成人にモルヌピラビル 800 mg を単回経口投与した際の NHC の血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差）

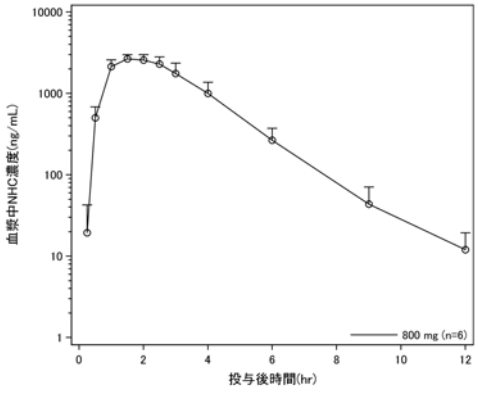


表1 健康成人にモルヌピラビル 800 mg を単回経口投与した際の NHC の血漿中薬物動態パラメータ

例数	T_{max}† (hr)	C_{max}‡ (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12hr}$‡ (ng·hr/mL)
6	1.75 (1.50-2.50)	2770 (13.3)	8190 (21.5)

† 中央値（範囲）

‡ 幾何平均（変動係数%）

(2) 反復投与

健康成人にモルヌピラビル800 mg を12時間ごとに反復経口投与した際の NHC の血漿中薬物動態パラメータは表2のとおりであった。1日2回の反復経口投与で得られた NHC の $AUC_{0\text{-}12hr}$ の累積係数（1.09）に基づく有効半減期は3.3時間であった（外国人データ）。

表2 健康成人にモルヌピラビル 800 mg を 12 時間ごとに反復経口投与した際の定常状態における NHC の血漿中薬物動態パラメータ

例数	T_{max}† (hr)	C_{max}‡ (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12hr}$‡ (ng·hr/mL)
5	1.50 (1.00-2.02)	2970 (16.8)	8330 (17.9)

† 中央値（範囲）

‡ 幾何平均（変動係数%）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人にモルヌピラビル200 mg を単回経口投与[注)]した際、高脂肪食摂取後投与では空腹時投与に比べて NHC の C_{max} は35%減少し、AUC は両条件下で同程度であった（外国人データ）。本剤は、食事とは関係なく投与可能である。

16.3 分布

NHC のヒト血漿蛋白に対する結合率は0%であった（*in vitro* データ）。

16.4 代謝

モルヌピラビルは NHC のプロドラッグであり、全身循環へ到達する前に主要代謝物である NHC へ加水分解される。NHC は内因性ピリミジンの代謝と同じ経路でウリジン及びシチジンへ代謝され、消失する。

16.5 排泄

健康成人にモルヌピラビル800 mg を1日2回5.5日間反復経口投与[注)]した際、NHC の尿中排泄率は3%であった（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

モルヌピラビル及び NHC の主要な消失経路は腎排泄ではないため、腎機能障害がこれらの排泄に影響を及ぼす可能性は低い。母集団薬物動態解析の結果、軽度及び中等度の腎機能障害が NHC の薬物動態に及ぼす意味のある影響はみられなかった（外国人データ）。重度腎機能障害患者（eGFR 30 mL/min/1.73m²未満）又は透析を必要とする患者におけるモルヌピラビル及び NHC の薬物動態の評価は実施していない。

16.6.2 肝機能障害者

肝機能障害者におけるモルヌピラビル及び NHC の薬物動態の評価は実施していない。非臨床試験の結果、NHC の主要な消失経路は肝代謝ではないと考えられた。また、モルヌピラビルは主に消化管及び肝臓で NHC へ代謝される一方、モルヌピラビルの加水分解に必要な代謝酵素は広範な組織に分布しているため、肝機能障害がモルヌピラビル及び NHC の曝露量に影響を及ぼす可能性は低い。

16.6.3 高齢者

母集団薬物動態解析の結果、高齢者における NHC の薬物動態は若年者と同様であった（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro* 試験成績

モルヌピラビル及び NHC は主要な薬物代謝酵素及びトランスポーターの基質ではない。また、モルヌピラビル及び NHC は主要な薬物代謝酵素及びトランスポーターに対する阻害作用又は誘導作用を示さなかった。

16.7.2 臨床における薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験は実施していない。

注）本剤の承認された用法及び用量は、1回800 mg を1日2回5日間経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験［MOVe-OUT（002）試験］

18歳以上の SARS-CoV-2による感染症患者を対象に、モルヌピラビルの有効性、安全性等を評価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を実施した。主要評価項目は、無作為化29日目までの理由を問わないすべての入院又は死亡した被験者の割合とした。第Ⅲ相パートでは、モルヌピラビル800 mg を1日2回（12時間ごと）5日間経口投与した。主要な解析である中間解析では775例が無作為割り付けされ、無作為化29日目までの追跡を完了した時点（日本人被験者は含まれなかった）での主要評価項目の結果は、モルヌピラビル800 mg 群7.3%（28/385例）及びプラセボ群14.1%（53/377例）であり、割合の群間差は-6.8%（95%信頼区間：-11.3, -2.4）であった（表1）。なお、無作為割り付けされた1433例（日本人被験者8例を含む）全例における補足的な解析での主要評価項目の結果は、モルヌピラビル800 mg 群6.8%（48/709例）及びプラセボ群9.7%（68/699例）であり、割合の群間差は-3.0%（95%信頼区間：-5.9, -0.1）であった。内訳は、モルヌピラビル800 mg 群で入院48/709例（6.8%）、死亡1/709例（0 1%）であり、プラセボ群で入院67/699例（9.6%）、死亡9/699例（1.3%）、不明1/699例（0.1%）であった。

表1　中間解析の主要評価項目の結果
（Modified Intent-To-Treat 集団）

	モルヌピラビル 800 mg 群（385例）例数（%）	プラセボ群（377例）例数（%）	割合の群間差†（95%信頼区間）	P 値†‡
無作為化29日目までの理由を問わないすべての入院又は死亡§	28（7.3%）	53（14.1%）	-6.8（-11.3, -2.4）	0.0012
入院	28（7.3%）	52（13.8%）		
死亡	0（0%）	8（2.1%）		
不明‖	0（0%）	1（0.3%）		

† SARS-CoV-2による感染症の症状発現から無作為割付け日までの期間（3日間以下／3日間超）を層別因子とした層別 Miettinen and Nurminen 法。試験全体の有意水準は片側2 5%で、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（γ=－1）の消費関数を用いた（有意水準片側0 0092）。

‡ 片側 P 値。

§ 病院又は急性期治療施設（例、救急救命室）において24時間以上の急性期治療を行った場合と定義した。

‖ 無作為化29日目の状況が不明な被験者は、有効性解析において、入院又は死亡としてカウントされた。

注：無作為化29日目までに死亡したすべての症例は、入院後の死亡であった。

なお、本試験の主な選択・除外基準は表2のとおりであった。

表2　第Ⅲ相パートの主な選択・除外基準

選択基準	1．SARS-CoV-2陽性（無作為割付け前5日以内に採取した検体を用いた PCR 検査等により確認）。 2．SARS-CoV-2による感染症の症状 a) 発現が無作為割付け前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定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、SpO_2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、多臓器機能不全 【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 ・SpO_2が93%超 c) ・SpO_2に関わらず、SARS-CoV-2による感染症のために4L/min 以下の酸素投与を要する ③ 次のいずれも認められない 安静時の息切れ、呼吸不全 d)、ショック状態、多臓器機能不全 4．次の 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。 ・61歳以上 ・活動性のがん（免疫抑制又は高い死亡率を伴わないがんは除く） ・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
除外基準	1．入院中又は無作為割付け後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予想される。 2．SARS-CoV-2による感染症に対するワクチンを無作為割付け前に接種した、又は無作為化29日目までに接種を予定している。 3．本試験への組入れ理由となった今回の SARS-CoV-2による感染症に対するモノクローナル抗体による治療歴を有する。

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°C 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）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

副作用発現頻度は、モルヌピラビル800 mg 群で12.4%（48/386例）であり、主な副作用（発現割合1%以上）は、下痢3.1%（12/386例）、悪心2 3%（9/386例）、浮動性めまい1.3%（5/386例）、頭痛1.0%（4/386例）であった。［5.1、7. 参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

モルヌピラビルはプロドラッグであり、NHC に代謝され細胞内に取り込まれた後、活性型である NHC-TP にリン酸化される。NHC-TP がウイルス由来 RNA 依存性 RNA ポリメ

ラーゼによりウイルス RNA に取り込まれた結果、ウイルスゲノムのエラー頻度が増加し、ウイルスの増殖が阻害される[1), 2)]。

18.2 *In vitro* 抗ウイルス作用

NHC は Vero E6細胞を用いた細胞培養系で SARS-CoV-2に対して抗ウイルス作用を示し、50%有効濃度（EC_{50}値）は 0.78～2.03 μmol/L であった。NHC は SARS-CoV-2の従来株（USA-WA1/2020株）、並びにその変異株である B.1.1.7（α株）、B.1.351（β 株）、P.1（γ 株）及び B.1.617.2（δ 株）に対して同程度の抗ウイルス作用を示し、EC_{50}値はそれぞれ 1.41、1.59、1.77、1.32及び1.68 μmol/L であった。

18.3 *In vivo* 抗ウイルス作用

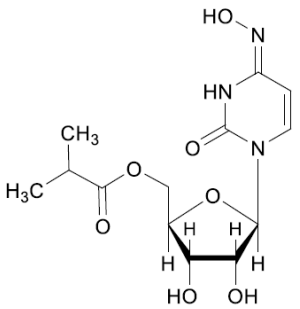
SARS-CoV-2感染マウス、ハムスター及びフェレットモデルを用いてモルヌピラビルの抗ウイルス作用を確認した。マウスでは、モルヌピラビルはウイルスを接種した移植ヒト肺組織での SARS-CoV-2の感染性ウイルス量を減少させた。SARS-CoV-2感染フェレットモデルでは、モルヌピラビルは上気道での SARS-CoV-2の感染性ウイルス量を減少させ、同居させたウイルス非接種薬物非投与動物での感染性ウイルス量（感染フェレットから隔離後4日目）は検出限界未満であった。SARS-CoV-2感染シリアンハムスターモデルでは、モルヌピラビルは肺でのウイルス RNA 及び感染性ウイルス量を減少させた。感染後に摘出した肺組織の病理組織学的検査で、媒体群と比較してモルヌピラビル群では SARS-CoV-2のウイルス抗原量の低下及び肺病変の軽減が認められた。

18.4 薬剤耐性

細胞培養系での SARS-CoV-2の NHC に対する耐性の誘導については検討していない。他のコロナウイルス（MERS-CoV）を用いた耐性誘導試験では、細胞培養系で30回継代した結果、2倍程度の感受性の低下が認められた。この30回継代した MARS-CoV ではゲノム全体にランダムに変異が認められた。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：モルヌピラビル（Molnupiravir）
化　学　名：{(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-Dihydroxy-5-[(4*Z*)-4-(hydroxyimino)-2-oxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl]oxolan-2-yl}methyl 2-methylpropanoate
分子式：$C_{13}H_{19}N_3O_7$
分子量：329.31
性　状：白色の粉末で、メタノールに溶けやすく、水にやや溶けやすく、酢酸エチルに溶けにくい。
化学構造式：



22. 包装

40カプセル［瓶、バラ］

23. 主要文献

1) Crotty S, et al. Nat Med. 2000; 6: 1375-9.
2) Tejero H, et al. Curr Top Microbiol Immunol. 2016; 392: 161-79.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD 株式会社　MSD カスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1−13−12

目次

頁
表一覧 2
略号及び用語の定義 3
1.8　添付文書（案） 4
1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠 4
1.8.2.1　効能又は効果（案） 4
1.8.2.2　効能又は効果（案）の設定根拠 4
1.8.2.3　効能又は効果に関連する注意（案） 6
1.8.2.4　効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠 6
1.8.3　用法及び用量（案）及びその設定根拠 7
1.8.3.1　用法及び用量（案） 7
1.8.3.2　用法及び用量（案）の設定根拠 7
1.8.3.3　用法及び用量に関連する注意（案） 7
1.8.3.4　用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠 7
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠 7

表一覧

頁

表 1.8.4-1　　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....8

略号及び用語の定義

略号	定義	
BMI	Body mass index	体格指数
CoV	Coronavirus	コロナウイルス
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
IAV	Influenza A virus	A 型インフルエンザウイルス
MERS	Middle east respiratory syndrome	中東呼吸器症候群
MERS-CoV	MERS-associated coronavirus	MERS 関連コロナウイルス
MHV	Mouse hepatitis virus	マウス肝炎ウイルス
MOV	Molnupiravir	モルヌピラビル、MK-4482、旧 EIDD-2801
NHC	*N*-hydroxycytidine	*N*-ヒドロキシシチジン
NHC-TP	*N*-hydroxycytidine 5’-triphosphate	*N*-ヒドロキシシチジン5’-三リン酸
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RT-PCR	Reverse-transcriptase polymerase chain reaction	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	SARS-associated coronavirus-2	SARS 関連コロナウイルス2
VEEV	Venezuelan equine encephalitis virus	ベネズエラウマ脳炎ウイルス
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1.8　添付文書（案）

1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　効能又は効果（案）

SARS-CoV-2による感染症

1.8.2.2　効能又は効果（案）の設定根拠

モルヌピラビル（MOV、MK-4482、旧 EIDD-2801）は、リボヌクレオシドアナログであり広域スペクトルを有する直接作用型抗ウイルス剤である *N*-ヒドロキシシチジン（NHC）の5'-イソ酪酸エステル化プロドラッグであり、経口投与の抗ウイルス剤である。

MOV は SARS-CoV-2を含む RNA ウイルスに対する独特の作用機序を有している。細胞内で MOV の活性型である *N*-ヒドロキシシチジン5'-三リン酸（NHC-TP）がウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの競合的な代替基質となり、新生ウイルス RNA に取り込まれる。その結果、ウイルス複製の各サイクルに伴ってランダムな突然変異がウイルスゲノムに蓄積し、ウイルスにエラーカタストロフを誘導することによりウイルスの増殖を阻害する。MOV のこの作用機序は、MERS-CoV、MHV、VEEV 及び IAV といった様々な RNA 型ウイルスで確認されている。また、この作用機序は、第Ⅱ／Ⅲ相試験である001試験及び002試験の第Ⅱ相パート（パート1）、並びに前期第Ⅱ相試験（006試験）において、MOV がプラセボと比べ、SARS-CoV-2の突然変異率を高めることからも支持されている。

本剤の効能又は効果は、COVID-19の非入院患者を対象とした002試験及び006試験の有効性、安全性及びウイルス学的データに基づき設定した。なお、COVID-19の入院患者を対象とした001試験を参考資料として、結果に含めた。

<u>006試験</u>

006試験は、18歳以上の COVID-19の非入院患者（症状発現から7日以内）を対象に、MOV 200 mg、400 mg 及び800 mg の安全性、忍容性及び抗ウイルス効果をプラセボと比較することを目的とした、無作為化プラセボ対照二重盲検前期第Ⅱ相試験である。有効性の主要目的は、鼻咽頭ぬぐい液検体を用いた RT-PCR により、SARS-CoV-2 RNA 陰性化までの期間が MOV 投与により短縮するかを検討することであった。パート1では、46例の被験者を MOV 200 mg 又はプラセボの投与群に1：1の比で無作為に割り付け、12時間間隔で5日間投与した。パート2から9では、156例の被験者を MOV（200 mg、400 mg 又は800 mg）、又はプラセボに3：1の比で無作為に割り付け、12時間間隔で5日間投与した。

有効性については、SARS-CoV-2 RNA 陰性化までの期間が、プラセボ群［中央値（95%CI）：15日（15，27日）］と比較し、MOV 800 mg 群［中央値（95%CI）：14日（13，14日）］で短かった（log-rank 検定 P 値：0.0128）。また、試験終了（Day 28）までに SARS-CoV-2 RNA が不検出となった被験者の割合は、プラセボ群（80.3%、49/61例）と比較して、MOV 800 mg 群（92.5%、49/53例）で高かった。さらに、SARS-CoV-2の感染力に対する MOV の効果を検討するため、Vero 細胞培養系を用

いて感染性 SARS-CoV-2に対する MOV の効果を検討した。その結果、感染性 SARS-CoV-2陽性被験者の割合は、Day 3に MOV 800 mg 群1.9%（1/53例）、プラセボ群16.7%（9/54例）（P 値：0.0161）であり、Day 5では MOV 400 mg（0/42例）及び800 mg 群（0/53例）で認められなかった［プラセボ群：11.1%（6/54例）、200 mg 群：4.5%（1/22例）］。以上の結果より、MOV は、プラセボと比べ、高い抗ウイルス効果を有することが示された。

安全性については、MOV の忍容性は概して良好であり、臨床検査値を含む有害事象に対する MOV の用量又は MOV 投与による傾向は認められなかった。

002試験

002試験は、18歳以上の COVID-19の非入院患者を対象に、MOV を投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価することを目的とした、無作為化プラセボ対照二重盲検第Ⅱ／Ⅲ相試験である。有効性の主要目的は、無作為割付けから Day 29までに入院又は死亡した MOV 群の被験者の割合をプラセボ群と比較することであった。

第Ⅱ相パート（パート1）では、第Ⅲ相パート（パート2）での用量を選択するため、無作為割付け前7日以内に COVID-19の症状を発現した非入院患者302例を、MOV 200 mg、400 mg、800 mg 又はプラセボの4つの投与群に1：1：1：1の比で無作為に割り付け、12時間間隔で5日間投与した。本試験では、パート1の Day 29完了時点で、有効性及び安全性の中間解析（パート1の中間解析）を実施し、パート2での MOV の用量を決定した。

パート1の中間解析の結果、主要評価項目である無作為割付けから Day 29までに入院又は死亡した被験者の割合は、すべての群で低く、同程度であった。入院した11例は全例が、COVID-19の重症化リスク因子を有していた。主要評価項目の部分集団解析では、「61歳以上の被験者」、「COVID-19の最初の症状発現が無作為割付け前5日以内の被験者」、「COVID-19の重症化リスク因子を有する被験者」のいずれの部分集団においても、プラセボ群と比較して、各 MOV 群で入院又は死亡した被験者の割合は低い傾向を示した。また、追加の部分集団解析である「COVID-19の最初の症状発現が無作為割付け前5日以内、かつ COVID-19の重症化リスク因子を有する被験者」において、入院した被験者の割合は、プラセボ群の11.8%（4/34例）に対し、MOV 群全体では3.7%（4/107例）であった。

また、002試験のパート1及び COVID-19の入院患者を対象とした001試験の第Ⅱ相パート（パート1）の中間解析データを用いて検討した、ウイルス学的評価項目及び有効性の曝露-反応解析から、MOV 800 mg を12時間間隔で投与した際のウイルス学的効果の程度は、200 mg 又は400 mg を12時間間隔で投与した際よりも大きく、MOV 800 mg を12時間間隔で投与した際、ウイルス学的効果は用量-反応曲線の最大となる付近に到達することが示された。さらに、MOV 群ではプラセボ群よりも高い突然変異率が認められた。この結果は、上述した MOV の作用機序であるウイルスのエラーカタストロフの誘導と矛盾しない結果であった。Day 5におけるウイルス RNA の突然変異率は、800 mg 12時間間隔投与群が最も高かった。

パート1の中間解析時点の安全性プロファイルは、全体的にすべての MOV 群とプラセボ群で同様であり、臨床検査値を含む有害事象に対する MOV の用量又は MOV 投与による傾向は認められ

なかった。

これらの結果に基づき、COVID-19発症から5日以内に MOV を投与することと重症化リスク因子を1つ以上有する患者を対象とすることで、より明確な MOV の有効性を評価できると考え、002試験の治験実施計画書の対象被験者に関する改訂を行った上で、第Ⅲ相パート（パート2）では MOV 800 mg を12時間間隔で5日間投与することとした。

パート2では被験者を MOV 800 mg 又はプラセボの投与群に1：1の比で無作為に割り付け、12時間間隔で5日間投与した。パート2の775例が無作為割り付けされ、Day 29までの追跡を完了した時点で、有効性及び安全性の中間解析（パート2の中間解析）を実施した。有効性の主要評価項目である「Day 29までに入院又は死亡した被験者の割合」は、プラセボ群と比較し MOV 800 mg 群で統計学的に有意に低く[1.8.1.17.1項]、忍容性は概して良好であり、安全性に関する大きな懸念は認められなかった。

本試験のパート2には日本人被験者も組み入れられたものの、パート2の中間解析の対象被験者775例までに割り付けられなかったため、日本人データは含まれていない。しかしながら、海外第Ⅰ相試験（004試験）において NHC の曝露量は概して線形性を示したこと、非臨床試験において NHC は蛋白結合率が低く、各組織に広く分布したこと、並びに MOV 及び NHC の主要な代謝・消失経路において遺伝多型により薬物動態が変化することが知られているような薬物代謝酵素は関与していないことから、MOV 及び NHC の薬物動態が民族的要因によって変化する可能性は低いと考えられた。このことを踏まえ、日本人患者においても、MOV の有効性は十分に期待できると考える。

以上より、COVID-19に対する MOV の高い抗ウイルス効果、有効性が示され、安全性及び忍容性が良好であったことから、本邦における効能又は効果を「SARS-CoV-2による感染症」と設定した。

1.8.2.3　効能又は効果に関連する注意（案）

5.1 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。［17.1.1 参照］
5.2 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。

1.8.2.4　効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

5.1 002試験第Ⅲ相パート（パート2）で MOV 800 mg の有効性を検証した。臨床試験では主要評価項目である「Day 29までに入院又は死亡した被験者の割合」を検討するため、パート2の対象被験者を、入院又は死亡に至るより重症化しやすい COVID-19の重症化リスク因子を1つ以上有する被験者とした。本試験は国際共同試験であることから、参加国間で共通する重症化リスク因子を設定するため、米国 CDC 及び WHO のガイダンスに基づき既に明らかな因子のみに限定し、61歳以上、活動性のがん、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患、肥満（BMI 30 kg/m^{2}以上）、重篤な心疾患及び糖尿病と設定した。一方、実臨床下においては、新型コロナウイルス感染症

（COVID-19）診療の手引きで示される重症化リスク因子や今後明らかになる重症化リスク因子も包括的に含め、該当する患者を投与の対象として含めることが臨床上重要と考えた。また、[1.8.2.2項]で述べたとおり、本剤は直接作用型の抗ウイルス剤であり、ウイルスに対する薬効は宿主側の背景因子に影響されるものではないことから、重症化リスク因子以外にも本剤のウイルス学的効果及び臨床的効果の意義、並びに個々の患者のベネフィット・リスクを医師が考慮し、本剤の投与が必要な患者に適切に投与されることができるように5.1項を設定した。

5.2 001試験パート1の中間解析で、重症度の高い被験者を含む COVID-19の入院患者に対して、MOV の安全性上の懸念はないものの治療効果を示す明確なエビデンスは認められず、001試験の第Ⅲ相パートは実施されなかった。また、002試験第Ⅲ相パート（パート2）では重症度の高い COVID-19の被験者を対象外とした。これらのことから5.2項を設定した。

1.8.3　用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1　用法及び用量（案）

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。

1.8.3.2　用法及び用量（案）の設定根拠

[1.8.2.2項]で述べたとおり、18歳以上の COVID-19被験者を対象とした006試験、002試験パート1及びパート2、並びに001試験パート1の結果から、本剤の高い抗ウイルス効果及び治療効果が示され、安全性及び忍容性が良好であったことから、本剤の用法及び用量を「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」と設定した。

1.8.3.3　用法及び用量に関連する注意（案）

SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与を開始すること。臨床試験において、症状発現から6日目以降に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。［17.1.1 参照］

1.8.3.4　用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

本剤の作用機序（直接作用型の抗ウイルス剤）に基づくと、症状発現後より早期にウイルスの増殖を阻止することが有効であると考えられ、002試験パート2では対象被験者を無作為割付け前5日以内に SARS-CoV-2による感染症の症状を発現した被験者とし、有効性及び安全性が示された。一方、実臨床下では正確な発症日時を特定することは困難であると考えられることから、本項を設定した。

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を[表 1.8.4-1]に示す。

表 1.8.4-1　　使用上の注意（案）及びその設定根拠

	使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）	2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］	2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往がある患者に本剤を投与した場合、本剤の服用後に過敏症を起こす可能性があるため、禁忌とした。 2.2 動物実験で、臨床曝露量より高い曝露量ではあるものの、催奇形性及び胚・胎児致死が報告されているため、禁忌とした。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意		
9.4 生殖能を有する者	妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［2.2、9.5 参照］	本剤及び NHC の全身曝露期間に妊娠した場合、胚・胎児に悪影響を及ぼす可能性が否定できない。したがって、一定期間は避妊するよう注意喚起することとした。
9.5 妊婦	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。 動物実験で胎児毒性が報告されている。妊娠ラットの器官形成期にモルヌピラビルを投与した実験において、*N*-ヒドロキシシチジン（NHC）の臨床曝露量の8倍に相当する用量で催奇形性及び胚・胎児致死が、3倍以上に相当する用量で胎児の発育遅延が認められている。また、妊娠ウサギの器官形成期にモルヌピラビルを投与した実験において、NHC の臨床曝露量の18倍に相当する用量で胎児体重の低値が認められている。［2.2、9.4参照］	妊娠中の女性に本剤を投与した臨床データはなく、ヒトで重大な先天異常、流産、母体又は胎児への有害な転帰のリスクは評価されていないが、動物実験での臨床曝露量より高い曝露量で認められた所見から、ヒト胚・胎児に悪影響を及ぼす可能性が否定できない。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこととした。
9.6 授乳婦	治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。 動物において、モルヌピラビルの乳汁移行試験は実施しておらず、ヒト乳汁中への移行の有無及び乳汁産生への影響に関するデータはない。	ヒトにおける本剤の乳汁移行性は不明であるが、本剤及び NHC の全身曝露期間に授乳した場合、乳児に悪影響を及ぼす可能性が否定できない。したがって、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討するよう注意喚起することとした。
9.7 小児等	18歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。	18歳未満を対象とした臨床試験は実施しておらず、本剤の有効性及び安全性が確立していないため設定した。
11. 副作用	次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	本剤の副作用に共通する注意事項として設定した。

<table>
<tr><th></th><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>1%以上5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>下痢、悪心</td><td>嘔吐</td><td></td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>浮動性めまい、頭痛</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td>発疹、蕁麻疹</td><td>中毒性皮疹</td></tr>
</table>
</td><td>承認予定の用法・用量で実施された002試験（第Ⅲ相パート）の中間解析において、治験薬投与中及び投与終了後14日以内に本剤群（386例）で報告された副作用のうち、発現割合が1%以上（4例以上）の事象を記載した。発現割合は、治験担当医師が本剤に起因すると判断したすべての有害事象に基づき算出した。
また、日本人健康成人被験者を対象とした本剤の単回及び反復投与試験（第 I 相試験）で報告された中毒性皮疹を頻度不明として記載した。</td></tr>
<tr><td>15. その他の注意</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="3">15.2 非臨床試験に基づく情報</td><td>15.2.1 モルヌピラビル及び NHC の細菌を用いた変異原性試験の結果は陽性であった。しかし、げっ歯類を用いた2種の変異原性試験（Pig-a 試験及び Big Blue® トランスジェニック動物を用いた *cII* 遺伝子座における試験）を実施した結果、変異原性は認められなかった。*In vitro* 小核試験及びラットを用いた小核試験の結果は陰性であった。</td><td>15.2.1 細菌を用いた変異原性試験の結果が陽性であったことから、その他の遺伝毒性試験の結果も含めて本項に記載することとした。</td></tr>
<tr><td>15.2.2 3ヵ月間投与毒性試験において、NHC の AUC に基づく臨床曝露量の5.4倍に相当する用量の投与で急速に成長しているラットの大腿骨及び脛骨に骨端軟骨成長板の肥厚が認められた。同様の変化は、ラットの1ヵ月間投与試験（曝露量は上記試験と同程度）並びにマウス（臨床曝露量の19倍までを1ヵ月間投与）及びイヌ（臨床曝露量の1.6倍までを14日間投与）の試験では認められていない。</td><td>15.2.2 3ヵ月間投与毒性試験において急速に成長しているラットの長骨に骨端軟骨成長板の肥厚がみられたことから、その他の反復投与毒性試験の結果も含めて本項に記載することとした。</td></tr>
<tr><td>15.2.3 イヌに NHC の臨床曝露量の0.4倍以上に相当する用量を投与した際に回復性のある骨髄毒性（すべての造血系細胞に影響）が認められた。モルヌピラビルを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。同様の変化は他の動物種では認められていない。</td><td>15.2.3 イヌの反復投与毒性試験において骨髄毒性がみられたことから、その他の反復投与毒性試験（15.2.2項参照）の結果も含めて本項に記載することとした。</td></tr>
</table>

CTD 第 1 部

1.9　一般的名称に係る文書

MSD 株式会社

目次

頁
1.9　一般的名称に係る文書 2
1.9.1　一般的名称（JAN） 2
1.9.2　国際一般名（INN） 2

1.9　一般的名称に係る文書

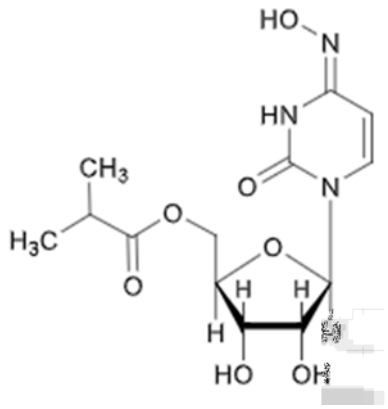
1.9.1　一般的名称（JAN）

一般的名称（JAN）は、令和3年7月19日付薬生薬審発0719第1号により通知された。

JAN：　（日本名）モルヌピラビル
　　（英　名）Molnupiravir

化学名：（日本名）
　　2-メチルプロパン酸{(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(4*Z*)-4-(ヒドロキシイミノ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2*H*)-イル]オキソラン-2-イル}メチル
　　（英　名）
　　{(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-Dihydroxy-5-[(4*Z*)-4-(hydroxyimino)-2-oxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl]oxolan-2-yl}methyl 2-methylpropanoate

化学構造式：



分子式：$C_{13}H_{19}N_3O_7$
分子量：329.31

1.9.2　国際一般名（INN）

r-INN は、molnupiravir として List 85（WHO Drug Information, Vol.35, No.1, 2021, p.252）に収載された。

CTD 第 1 部

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 2
1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

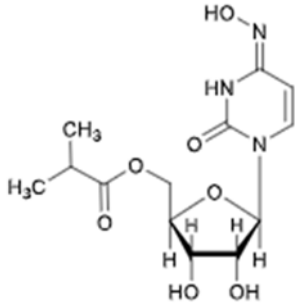
表一覧

頁

表 1.10-1　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....3

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>2-メチルプロパン酸{(2R,3S,4R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(4Z)-4-(ヒドロキシイミノ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル]オキソラン-2-イル}メチル</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>  </td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>SARS-CoV-2による感染症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：
　モルヌピラビル
製剤：
　ラゲブリオカプセル（1カプセル中200mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性
<table><tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量（mg/kg）</th></tr><tr><td>ラット（雌雄）</td><td>経口</td><td>>2000</td></tr><tr><td>イヌ（雌雄）</td><td>経口</td><td>>2000</td></tr></table>
亜急性
<table><tr><th>動物種</th><th>投与期間
投与経路</th><th>投与量
［無毒性量］
（mg/kg/日）</th><th>主な所見</th></tr><tr><td>ラット[a]</td><td>7日間
経口</td><td>0, 200, 700, 2000</td><td>2000 mg/kg/日：被毛の汚れ、立毛、粗毛、脱水、体重・摂餌量の減少、網状赤血球数・白血球数・リンパ球数の減少、ALT・AST・カルシウム・グルコース・無機リンの増加、胃の内容物による膨満、肺の斑紋・暗色巣、脳・肺・副腎の重量増加、脾臓・精巣・精巣上体の重量減少</td></tr><tr><td>ラット</td><td>28日間
経口</td><td>0, 50, 150, 500
［≧500］</td><td>500 mg/kg/日：肝臓の重量増加</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>ラット</td><td>3ヵ月間
経口</td><td>0, 150（雄）, 200（雌）, 500, 1000
［雄：150, 雌：500］</td><td>150 mg/kg/日以上（雄）：体重増加量・摂餌量の減少（軽微）
500 mg/kg/日以上（雌）：体重増加量・摂餌量の減少（軽微）
500 mg/kg/日以上（雄）：体重増加量の減少（顕著）、骨端軟骨成長板の肥厚、気管軟骨の好酸性細胞質変化
1000 mg/kg/日（雌）：骨端軟骨成長板の肥厚</td></tr>
<tr><td>イヌ [a]</td><td>7日間
経口</td><td>0, 100, 300, 1000</td><td>100 mg/kg/日以上：一般状態の変化（活動性低下、嘔吐、下痢、半眼）、体重・摂餌量の減少、消化管（口腔、食道、小腸及び大腸）の変化（赤色巣・暗色巣・粘膜暗色化・赤色化・緑色化・肥厚）、生殖器の重量変化
300 mg/kg/日以上：一般状態悪化のために7日目までに安楽殺、リンパ球数の減少、AST・総コレステロール・トリグリセリドの増加、クロール・カルシウムの減少、肝臓・脾臓・胸腺の重量変化
1000 mg/kg/日：横臥位・粘膜蒼白・口腔内潰瘍・黒色タール状便・頻脈・ショックを示唆する変化がみられたために4日目に安楽殺（1例）、ALP・ALTの増加、カリウムの減少</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>28日間
経口</td><td>0, 6, 17, 50
［6］</td><td>17 mg/kg/日以上：重度の体重減少・長期の摂餌低下・重篤な血小板減少のために早期に投与終了、一般状態の変化（赤色・黒色の糞便、活動性低下、口腔粘膜の赤色域・出血）、汎血球減少、諸臓器（特に消化管）の出血（血小板減少に起因）、骨髄細胞の充実性低下
50 mg/kg/日：頬粘膜・食道のびらん・潰瘍</td></tr>
</table>
a: 病理組織学的検査は実施せず

慢性：該当資料なし</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験［MOVe-OUT（002）試験］の第Ⅲ相パート（パート2）における中間解析時点
・　副作用発現割合：48/386例 = 12.4%
・　主な副作用（臨床検査値異常を含む）
　・　下痢（12例、3.1%）、悪心（9例、2.3%）、浮動性めまい（5例、1.3%）、頭痛（4例、1.0%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3例、0.8%）及び発疹（3例、0.8%）</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>MSD株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

Emergency Use Authorization

Application

For

MOLNUPIRAVIR

APPLICATION NUMBER: EUA [redacted]

C Confidential

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 9
LIST OF FIGURES 13
LIST OF ABBREVIATIONS, ACRONYMS, AND DEFINITION OF TERMS 15
1 DESCRIPTION AND INTENDED USE 19
1.1 Name of Product 19
1.2 Description of Product 19
1.3 Intended Use 19
1.4 Proposed Use Under EUA 19
1.5 Proposed Dosing Regimen 19
1.6 Summary of Cross-reference Information 19
2 UNMET NEED ADDRESSED BY THE EUA 20
3 FDA APPROVAL/CLEARANCE STATUS 21
4 ADEQUATE, APPROVED AND ALTERNATIVE PRODUCTS 21
5 SAFETY AND EFFICACY INFORMATION 22
5.1 Nonclinical Studies 22
5.1.1 Nonclinical Pharmacology 22
5.1.1.1 Primary Pharmacodynamics 22
5.1.1.1.1 Mechanism of Action 22
5.1.1.1.2 In Vitro Pharmacology 22
5.1.1.1.2.1 Antiviral Activity of NHC In Vitro 22
5.1.1.1.2.2 In Vitro Antiviral Activity of NHC Against SARS-CoV-2 Variants 25
5.1.1.1.2.3 In Vitro Activity of NHC Against SARS-CoV-2 With Remdesivir Resistance-associated and MOV Treatment-emergent Amino Acid Substitutions in NSP12 (Polymerase) and NSP14 (Exonuclease) 26
5.1.1.1.2.4 NHC Resistance Selection Studies and Antiviral Activity Against In Vitro Selected Remdesivir-Resistant Mouse Hepatitis Virus and SARS-CoV-2 28
5.1.1.1.2.5 Cytotoxicity of NHC in Tissue Culture Utilizing Cells from Different Organs and Species 30
5.1.1.1.2.6 Assessment of Mitochondrial Toxicity 31
5.1.1.1.2.7 In Vitro Evaluation of MOV on Human Myeloid and Erythroid Colony Forming Cell Assays 31
5.1.1.1.3 In Vivo Pharmacology 31
5.1.1.1.3.1 Coronavirus: MOV Activity Against SARS-CoV-2 in a Pre-exposure Prophylaxis Lung Only Mouse Model 31
5.1.1.1.3.2 Activity Against SARS-CoV-2 in a Ferret Model of Coronavirus Infection 32

5.1.1.1.3.3 MOV Reduces SARS-CoV-2 Viral RNA and Infectious Virus Titers in Lung Tissues in a Syrian Hamster Model of Infection 34
5.1.1.1.3.4 MOV Inhibits Replication of SARS-CoV-2 Variants of Concern in a Syrian Hamster Model of Infection 35
5.1.1.2 Secondary Pharmacodynamics 37
5.1.1.3 Safety Pharmacology 37
5.1.1.3.1 Neuropharmacological Profile of Orally Administered MOV in Rats (TT #[redacted]-7812) 39
5.1.1.3.2 Effect on hERG Current (TT #[redacted]-7807) 39
5.1.1.3.3 Effect of NHC on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells (TT #[redacted]-9400) 39
5.1.1.3.4 Evaluation of Cardiovascular Function Following Oral Administration of MOV in Conscious Telemetered Beagle Dogs (TT #[redacted]-7811) 40
5.1.1.3.5 MK-4482: Oral Cardiovascular Telemetry Study in Beagle Dogs (TT #[redacted]-5603) 40
5.1.1.3.6 Pulmonary Assessment of Orally Administered MOV in the Conscious Rat (TT #[redacted]-7813) 41
5.1.1.4 Pharmacodynamic Drug Interactions 41
5.1.1.4.1 Impact of Drug Combination on Antiviral Activity 41
5.1.2 Pharmacokinetics and Product Metabolism in Animals 43
5.1.2.1 Method of Analysis 44
5.1.2.2 Absorption 45
5.1.2.2.1 Absorption and bioavailability 45
5.1.2.2.2 Permeability of MOV and NHC In Vitro 45
5.1.2.2.3 Pharmacokinetics in Mice 46
5.1.2.2.4 Pharmacokinetics in Rats 46
5.1.2.2.5 Pharmacokinetics in Dogs 48
5.1.2.2.6 Pharmacokinetics in Monkeys 48
5.1.2.2.7 Pharmacokinetics in Ferrets 49
5.1.2.3 Distribution, Plasma Protein Binding, and Plasma/Blood Cell Partitioning 50
5.1.2.3.1 Plasma Protein Binding 50
5.1.2.3.2 Tissue Distribution Studies 50
5.1.2.3.2.1 Tissue Distribution in Mice 50
5.1.2.3.2.2 Tissue Distribution in Rats 52
5.1.2.3.2.3 Tissue Distribution in Dogs 54
5.1.2.3.2.4 Tissue Distribution in Monkeys 56
5.1.2.3.2.5 Tissue Distribution in Ferrets 57
5.1.2.4 Metabolism 58
5.1.2.4.1 *In Vitro* Metabolism 58
5.1.2.4.1.1 Metabolic Stability of NHC and MOV 58
5.1.2.4.2 Uptake and Anabolism of NHC in Tissue Culture and Primary Cells 59
5.1.2.4.3 In Vitro Metabolism in Hepatocytes 62

5.1.2.4.4 In Vivo Metabolism....63
5.1.2.4.5 Rats....63
5.1.2.4.6 Dogs....64
5.1.2.4.7 Human....64
5.1.2.5 Excretion and Mass Balance....66
5.1.2.6 Drug-Drug Interaction Potential....67
5.1.2.6.1 Enzymes and Transporters Relevant to Disposition....67
5.1.2.6.1.1 Drug Metabolizing Enzymes....67
5.1.2.6.1.2 Transporters....68
5.1.2.6.2 Inhibition of Metabolizing Enzymes and Transporters....69
5.1.2.6.2.1 Cytochrome P450 Inhibition....69
5.1.2.6.2.2 Transporter Inhibition....69
5.1.2.6.3 Induction of Metabolizing Enzymes and Transporters....70
5.1.3 Toxicology and Toxicokinetics....70
5.1.3.1 Overview of Toxicology Program....70
5.1.3.2 Single-dose Toxicity Studies....77
5.1.3.3 Repeat-dose Toxicity Studies....77
5.1.3.3.1 Oral MTD/7-Day Dose-Range Finding in Mice (TT [redacted]-7850)....77
5.1.3.3.2 A 28-Day Study in Wild Type CByB6F1 Tg(HRAS)2Jic Mice (TT #[redacted]-9037)....78
5.1.3.3.3 Oral MTD/7-Day Dose-Range-Finding in Rats (TT #[redacted]-7825)....80
5.1.3.3.4 Oral 28-Day Toxicology and Toxicokinetics in Rats With a 14-Day Recovery (TT #[redacted]-7814)....82
5.1.3.3.5 Three-Month Oral Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats (TT #[redacted]-1014)....83
5.1.3.3.6 Oral MTD/7-Day Dose-Range-Finding in Dogs (TT #[redacted]-7826)....89
5.1.3.3.7 Oral 28-Day Toxicology and Toxicokinetics in Dogs with a 28-Day Recovery (TT #[redacted]-7815)....91
5.1.3.4 Genotoxicity Studies....94
5.1.3.4.1 Bacterial Reverse Mutation Assay (TT #[redacted]-7851) (Non-GLP)....94
5.1.3.4.2 Bacterial Reverse Mutation Assay (TT #[redacted]-7810) (GLP)....95
5.1.3.4.3 In Vitro Micronucleus Assay (TT #[redacted]-7806)....96
5.1.3.4.4 In Vivo Micronucleus Assay of MOV by Oral Gavage in Sprague-Dawley Rats (TT #[redacted]-7816)....96
5.1.3.4.5 In Vivo Mammalian Peripheral Blood Erythrocyte Pig-a Mutation Assay in Rat (TT #[redacted]-7808)....97
5.1.3.4.6 In Vivo Mutation Assay at the cII Locus in Big Blue® Transgenic F344 Rats (TT #[redacted]-9025)....99
5.1.3.4.7 Other: Genotoxicity Data from Independent External Laboratory...101
5.1.3.5 Carcinogenicity Studies....101
5.1.3.6 Reproductive Toxicity Studies....101
5.1.3.6.1 A Fertility Study by Oral Gavage Administration in Female Rats (TT [redacted]-9000)....101
5.1.3.6.2 A Fertility Study by Oral Gavage Administration in Male Rats (TT [redacted]-9012)....103

5.1.3.6.3 Preliminary Oral Embryo-fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats (TT #[redacted]-7054) 105
5.1.3.6.4 Oral Embryo-fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats (TT #[redacted]-7000) 108
5.1.3.6.5 Preliminary Oral Embryo-fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rabbits (TT #[redacted]-7064) 110
5.1.3.6.6 Oral Embryo-fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rabbits (TT #[redacted]-7010) 112
5.1.3.7 Local Tolerance Studies 113
5.1.3.7.1 Bovine Corneal Opacity and Permeability Test (BCOP) (TT #[redacted]-7801) 114
5.1.3.7.2 MatTek EpiDerm™ MTT Viability Assay (TT #[redacted]-7802) 114
5.1.3.8 Other Toxicity Studies 114
5.1.3.8.1 Antigenicity/Immunogenicity 114
5.1.3.8.2 Immunotoxicity 114
5.1.3.8.2.1 Local Lymph Node Assay in Mice (LLNA) (TT #[redacted]-7803) 115
5.1.3.8.3 Mechanistic 115
5.1.3.8.4 Dependence 115
5.1.3.8.5 Metabolites 116
5.1.3.8.6 Impurities 116
5.1.3.8.7 Other Studies 117
5.1.3.8.7.1 Photoreactivity Assessment of MOV and NHC (TT #[redacted]-7814) 117
5.1.3.8.7.2 A 7-Day Oral Gavage Toxicokinetic Study in Wild Type CByB6F1 Tg(HRAS)2Jic Mice (TT #[redacted]-9011) 117
5.1.3.8.7.3 Exploratory 16-Day Oral Toxicokinetic Study in Dogs (TT #[redacted]-1005) 118
5.1.3.8.7.4 Other - A 7-Day In Vivo Mammalian Dose Range Finder Assay in Fischer 344 Male Rats (TT #[redacted]-9027) 120
5.1.3.8.7.5 Other 122
5.1.3.9 Nonclinical Risk Assessment 122
5.1.3.9.1 Justification of Animal Species 122
5.1.3.9.2 Exposure Comparisons in Animals Versus Humans 122
5.1.3.9.3 Overall Summary of Nonclinical Risk Assessment and Toxicology Data 124
5.2 Clinical Studies 129
5.2.1 Overview of Clinical Development Plan 129
5.2.1.1 P002 129
5.2.1.2 P006 130
5.2.1.3 P001 131
5.2.1.4 P005 and P007 132
5.2.1.5 P004 132
5.2.2 Overview of Biopharmaceutics 137
5.2.2.1 Formulation Development 137
5.2.2.2 Solubility and Permeability 138
5.2.2.3 Bioanalytical Methods for Molnupiravir, N-hydroxycytidine 138

5.2.2.4 Bioavailability and Food Effect 138
5.2.3 Overview of Clinical Pharmacology 139
5.2.3.1 Summary of Single and Multiple Ascending Dose Study in Healthy Adult Participants 140
5.2.3.2 Summary of Data Analyses from More than One Study 142
5.2.3.2.1 Plasma NHC Population PK Analyses 142
5.2.3.2.2 Exposure-Response Analyses of Data from P001 and P002 (Interim Analysis 2) and P006 146
5.2.3.2.2.1 Exposure-Response Relationship for Virology Endpoints 146
5.2.3.2.2.2 Clinical Efficacy 152
5.2.3.2.2.3 Clinical Safety 154
5.2.3.3 Mechanistic Viral Dynamics Modeling of Data from P001 and P002 (Interim Analysis 2) 154
5.2.3.4 Comparison and Analyses of Results Across Studies 156
5.2.3.4.1 Pharmacokinetics in Healthy Participants and Patients with COVID-19 156
5.2.3.4.2 Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion 157
5.2.3.4.3 Intrinsic Factors 157
5.2.3.4.4 Extrinsic Factors 158
5.2.3.5 Summary of Clinical Pharmacology Results 159
5.2.4 Overview of Clinical Efficacy 160
5.2.4.1 Efficacy Analyses and Statistical Methods 160
5.2.4.1.1 P002 160
5.2.4.1.2 P006 163
5.2.4.1.3 P001 163
5.2.4.2 Key Features of the Participant Population 163
5.2.4.2.1 P002 163
5.2.4.2.2 P006 168
5.2.4.2.3 P001 168
5.2.4.3 Efficacy Results 168
5.2.4.3.1 P002 (Part 2) 168
5.2.4.3.1.1 Hospitalization or Death Through Day 29 (Primary Endpoint) 168
5.2.4.3.1.2 Signs/Symptoms and WHO Ordinal Scale Score (Secondary Endpoints) 174
5.2.4.3.1.3 Virologic Response (Exploratory Endpoints) 177
5.2.4.3.2 P002 (Part 1) 185
5.2.4.3.3 P006 192
5.2.4.3.4 P001 193
5.2.4.4 Summary of Key Efficacy Results 195
5.2.4.5 Efficacy Conclusion 196
5.2.5 Overview of Clinical Safety 196
5.2.5.1 Safety Evaluation 196
5.2.5.2 Safety Results 197
5.2.5.2.1 P002 (Part 2) 197
5.2.5.2.1.1 Exposure 197
5.2.5.2.1.2 Disposition 198

5.2.5.2.1.3 Adverse Events....198
5.2.5.2.1.4 Drug-related Adverse Events....198
5.2.5.2.1.5 Serious Adverse Events....199
5.2.5.2.1.6 Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Intervention....199
5.2.5.2.1.7 Adverse Events Leading to Death....199
5.2.5.2.1.8 Laboratory Evaluations....200
5.2.5.2.1.9 Subgroup Analyses....201
5.2.5.2.2 P002 (Part 1)....203
5.2.5.2.3 P006....203
5.2.5.2.4 P001....204
5.2.5.2.5 P004....205
5.2.5.2.6 P007....205
5.2.5.2.7 P005....206
5.2.5.3 Summary of Safety Results....206
5.2.5.4 Safety Conclusion....206
6 POTENTIAL RISKS AND BENEFITS....207
6.1 Risk-Benefit Assessment....207
6.1.1 Risks....207
6.1.2 Benefits....207
6.1.3 Risk-Benefit Assessment....208
6.2 Contraindications....208
6.3 Use in Specific Population....208
6.3.1 Pregnancy....208
6.3.2 Nursing Mothers....209
6.3.3 Geriatrics....209
6.3.4 Pediatrics....209
6.3.5 Hepatic Impairment....209
6.3.6 Renal Impairment....209
7 CHEMISTRY, MANUFACTURING, AND CONTROLS....209
8 MANUFACTURING SITE/CGMP STATUS....210
9 FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS....214
10 FACT SHEET FOR PATIENTS AND CAREGIVERS....214
11 PROGRAM SCHEMA....214
11.1 Quantity of Finished Product on Hand and Surge Capabilities of the Manufacturing Site(s)....214
12 INSTRUCTIONS FOR USE....214
12.1 Dosage of MOV....214
12.2 Administration of MOV....214
12.3 Storage and Packaging....215

13 ADVERSE EVENT MONITORING AND MEDICATION ERROR MONITORING....215
14 LABELING....215
15 RECORD KEEPING, REPORTING AND RECORD ACCESS BY FDA....215
16 REFERENCES....216

LIST OF TABLES

Table 1: Summary of Cross-reference Information to IND 147,734 20
Table 2: NHC Antiviral Activity Against SARS-CoV-2 and SARS-CoV-1 in Cell Lines and Primary Human Bronchial/Tracheal Epithelial Cells 23
Table 3: NHC Antiviral Activity Against SARS-CoV-2 in Multiple Susceptible Cell Lines 24
Table 4: NHC Antiviral Activity Against SARS-CoV-2 Variants in Vero E6 Cells 26
Table 5: NHC Activity Against SARS-CoV-2 With Remdesivir Resistance-associated and MOV Treatment-emergent Amino Acid Substitutions in NSP12 (Polymerase) and NSP14 (Endonuclease) in the Reporter Replicon Assay 27
Table 6: Cytotoxicity (CC_{50}) of NHC in Mammalian Cell Lines 30
Table 7: Safety Pharmacology Studies with MOV (To Support ICH S7A and 7B Recommendations) 38
Table 8: Evaluation of Drug Combination Impact on Antiviral Activity and Cytotoxicity in a SARS-CoV-2 Infection Assay 42
Table 9: Measured Rat Intestinal Permeability and Projected Human Permeability 45
Table 10: Pharmacokinetics of NHC in Mice After IP and Oral Administration of MOV 46
Table 11: Pharmacokinetic Parameters of NHC in Rats Following IV or Oral Administration of MOV 47
Table 12: Pharmacokinetic Parameters of NHC in Rats Following IV Administration of NHC or Oral Administration of MOV 47
Table 13: Pharmacokinetic Parameters of NHC and MOV in Dogs Following IV Administration of NHC or Oral Administration of MOV 48
Table 14: Pharmacokinetic Parameters of MOV and NHC in Monkeys Following IV or Oral Administration of MOV 49
Table 15: Pharmacokinetic Parameters of NHC in Ferrets Following Oral Administration of MOV 50
Table 16: Tissue Distribution of NHC and NHC-TP in Mice 51
Table 17: Tissue Distribution of NHC and NHC-TP in Rats 52
Table 18: Rat Bone Marrow Concentrations of MOV, NHC, and NHC-TP after a Single Oral Dose of MOV 53
Table 19: Tissue Distribution of NHC and NHC-TP in Rats After a Single P.O. or 7 QD P.O. Doses of MOV at 200 mg/kg 54
Table 20: Tissue Distribution of MOV, NHC and NHC-TP in Dogs 55
Table 21: Tissue Distribution of NHC and NHC-TP in Dogs After Repeated QD P.O. Dose of MOV at 100, 300, and 1000 mg/kg/day 56
Table 22: Tissue Distribution of NHC and NHC-TP in Monkeys 57
Table 23: Tissue Distribution of MOV, NHC and NHC-TP in Ferrets 57
Table 24: Tissue Distribution of NHC and NHC-TP in Ferrets 58
Table 25: Metabolic Stability of MOV in Plasma and Liver Microsomes 58
Table 26: Metabolic Stability of NHC in Plasma, Whole Blood, Liver S9, and Liver and Intestinal Microsomes[a] 59
Table 27: NHC and MOV Uptake and Anabolism to NHC-TP by Cells in Tissue Culture 60

Table 28: NHC Uptake and Anabolism to NHC-TP by Primary Cells.....61
Table 29: Metabolism of NHC and NHC-TP in Primary Cells after Drug Withdrawal (Washout).....62
Table 30: Summary of Metabolites of [^{14}C]MOV Detected in Hepatocyte.....63
Table 31: Summary of Metabolites of [^{14}C]MOV Detected *In Vivo* in Rats and Dogs Compared to Human Urine Analysis (Unlabeled MOV).....65
Table 32: Excretion of Radioactivity in BDC Rats and Intact Dogs After an Oral Administration of [^{14}C]MOV.....67
Table 33: Hydrolysis of MOV in HIM, HIS9, HLM, HLS9 and Human Recombinant CES Isoforms.....68
Table 34: MOV Toxicology Program.....71
Table 35: Plasma NHC TK Parameters in Mice Following Oral Dosing of NHC (TT #[redacted]-7850).....78
Table 36: Experimental Design Main and TK (TT #[redacted]-9037).....78
Table 37: Mean Plasma MOV TK Parameters in Mice Following Oral Dosing of MK-4482: Study Day 28 (TT #[redacted]-9037).....79
Table 38: Plasma TK Parameters for NHC after 7 Days of Oral Dosing of MOV in Rats (TT #[redacted]-7825).....81
Table 39: Mean Plasma MOV TK Parameters in Rats Following Oral Dosing of MOV (TT #[redacted]-7814).....82
Table 40: Mean Plasma NHC TK Parameters in Rats Following Oral Dosing of MOV (TT #[redacted]-7814).....83
Table 41: Mean Plasma MOV TK Parameters in Rats Following Oral Dosing of MOV: Study Week 2 (TT #[redacted]-1014).....85
Table 42: Mean Plasma NHC TK Parameters in Rats Following Oral Dosing of MOV: Study Week 2 (TT #[redacted]-1014).....86
Table 43: Mean Plasma MOV TK Parameters in Rats Following Oral Dosing of MOV: Study Week 13 (TT #[redacted]-1014).....87
Table 44: Mean Plasma NHC TK Parameters in Rats Following Oral Dosing of MOV: Study Week 13 (TT #[redacted]-1014).....88
Table 45: Plasma TK Parameters for MOV and NHC after Multiple Oral Doses of MOV in Dogs (TT #[redacted]-7826).....91
Table 46: Mean Plasma MOV TK Parameters Following Oral Dosing of MOV (TT #[redacted]-7815).....93
Table 47: Mean Plasma NHC TK Parameters Following Oral Dosing of MOV (TT #[redacted]-7815).....93
Table 48: Precipitate and Toxicity Results (Non-GLP) Bacterial Reverse Mutation Assay (TT #[redacted]-7851).....94
Table 49: Experimental Design (TT #[redacted]-7808).....97
Table 50: Mean Plasma NHC TK Parameters in Female Rats Following Oral Dosing with MOV: Study Day 15 (TT #[redacted]-9000).....102
Table 51: Mean Plasma NHC TK Parameters in Male Rats Following Oral Dosing of MOV: Study Day 15 (TT #[redacted]-9012).....104
Table 52: Mean Plasma MOV TK Parameters in Pregnant Rats Following Oral Dosing of MOV: Gestation Day 15 (TT #[redacted]-7054).....107

Table 53: Mean Plasma NHC TK Parameters in Pregnant Rats Following Oral Dosing of MOV: Gestation Day 15 (TT #[redacted]-7054) 107
Table 54: Mean Plasma NHC TK Parameters in Pregnant Female Rats Following Oral Dosing of MK-4482: Gestation Day 15 (TT #[redacted]-7000).....109
Table 55 Mean Plasma MOV TK Parameters in Pregnant Female Rabbits Following Oral Dosing of MOV: Gestation Day 15 (TT #[redacted]-7064).....111
Table 56: Mean Plasma NHC TK Parameters in Rabbits Following Oral Dosing of MOV: Gestation Day 15 (TT #[redacted]-7010) 113
Table 57: Impurity and Dose Multiples 116
Table 58: Mean Plasma NHC TK Parameters in Mice Following Oral Dosing of MOV: Study Day 7 (TT #[redacted]-9011) 118
Table 59: Mean Plasma MOV TK Parameters in Dogs Following Oral Dosing of MOV: Study Day 16 (TT #[redacted]-1005) 119
Table 60: Mean Plasma NHC TK Parameters in Dogs Following Oral Dosing of MOV: Study Day 16 (TT #[redacted]-1005) 119
Table 61: Mean Peripheral Blood Mononuclear Cell (PBMC) NHC-TP Concentrations in Dogs Following Oral Dosing of MOV: Study Day 7 (TT #[redacted]-1005).....120
Table 62: Mean Peripheral Blood Mononuclear Cell (PBMC) NHC-TP Concentrations in Dogs Following Oral Dosing of MOV: Study Day 16 (TT #[redacted]-1005).....120
Table 63: Mean Plasma MOV TK Parameters in Rats Following Oral Dosing of MOV: Study Day 7 (TT #[redacted]-9027) 121
Table 64: Mean Plasma NHC TK Parameters in Rats Following Oral Dosing of MOV: Study Day 7 (TT #[redacted]-9027) 121
Table 65: NHC Systemic Exposure Multiples.....123
Table 66: Summary of Molnupiravir Clinical Studies and Results Included in this Application.....129
Table 67: Overview of Molnupiravir Clinical Studies.....133
Table 68: Composition of MOV DFC formulations Used in Clinical Studies 137
Table 69 Summary of Model-Predicted NHC Exposures After the Last Dose in COVID-19 Patients at Interim Analysis 2 Stratified by Study and Dose (P001 and P002).....145
Table 70: Summary of qPCR Infectivity in Participants with Positive Baseline Cultures in P006.....148
Table 71: Comparison of Viral Load Reduction for MOV in Part 1 of P002 versus SARS-CoV2 Monoclonal Antibodies Authorized for Emergency Use by FDA.....151
Table 72: Rationale for Efficacy Endpoints in P002 (Phase 2/3 Study).....162
Table 73: Participant Characteristics All Randomized Participants MK-4482-002 Combined IA3/IA4 165
Table 74: Incidence of Hospitalization or Death Through Day 29 Modified Intent-To-Treat Population MK-4482-002 Combined IA3/IA4.....170
Table 75: Summary of Hospitalization or Death Through Day 29 Modified Intent-To-Treat Population MK-4482-002 Combined IA3/IA4.....170

Table 76: Incidence of COVID-related Hospitalization or Death Through Day 29 Modified Intent-To-Treat Population MK-4482-002 Combined IA3/IA4 172
Table 77: Mean Change from Baseline Over Time in SARS-CoV-2 RNA Titer (Log10 Copies/mL) Based on Quantitative Assay Nasopharyngeal Sample Modified Intent-To-Treat Population MK-4482-002 Combined IA3/IA4 179
Table 78: Proportion of Participants With Undetectable SARS-CoV-2 RNA Over Time Based on Qualitative Assay Nasopharyngeal Sample Modified Intent-To-Treat Population MK-4482-002 Combined IA3/IA4 181
Table 79: Mean of SARS-CoV-2 RNA Mutation Rate Compared to Baseline Sequence by Visit Nasopharyngeal Sample Modified Intent-To-Treat Population MK-4482-002 Combined IA3/IA4 183
Table 80: Participants With Number of SARS-CoV-2 RNA Mutation > 3, 6 or 9 (Per 10,000 bases) Compared to Baseline Sequence by Visit Nasopharyngeal Sample Modified Intent-To-Treat Population MK-4482-002 Combined IA3/IA4 184
Table 81: Proportion of Participants With Undetectable SARS-CoV-2 Infectivity Titers Over Time Nasopharyngeal Sample Modified Intent-To-Treat Population With Detectable SARS-CoV-2 RNA Infectivity Titers at Baseline MK-4482-002 (Part 1)..... 188
Table 82: Participants who Received MOV (P002, P006, P001, and P004) 197
Table 83: Analysis of Adverse Event Summary; During Treatment and 14-Day Follow-Up Period; All Participants as Treated Population; MK-4482-002 Combined IA3/IA4 202
Table 84: EUA Drug Substance Manufacturing (M) and Testing (T) Sites 210
Table 85: EUA Drug Substance Intermediate Manufacturers 212
Table 86: EUA Drug Product Manufacturing (M), Testing (T) and Packaging (P) Sites..... 213

LIST OF FIGURES

Figure 1: Antiviral Activity of NHC Against SARS-CoV-2 Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), and Delta (B.1.617.2) Variants 25
Figure 2: Remdesivir-resistance Mutations in Coronavirus Increase Susceptibility to NHC 29
Figure 3: Activity of MOV Against Remdesivir-resistant SARS-CoV-2 30
Figure 4: Pre-exposure Prophylaxis and Treatment with MOV Potently Prevents SARS-CoV-2 Infection In Vivo.....32
Figure 5: Therapeutic Oral Administration of MOV is Efficacious Against SARS-CoV-2 in a Ferret Infection Model 33
Figure 6: Therapeutic Oral Administration of MOV Prevents Contact Transmission of SARS-CoV-2 in a Ferret Infection Model 34
Figure 7: Syrian Hamster Model Study Design, Viral Shedding, Viral Load, Infectious Titers, and Viral Antigen 35
Figure 8: MOV Reduces Viral Loads in Syrian Hamsters Infected With Different SARS-CoV-2 Variants.....36
Figure 9: Proposed Metabolic Pathways of MOV Observed *In Vitro* and *In Vivo* 66
Figure 10: MOV In Vivo Mammalian Peripheral Blood Erythrocyte Pig-a Summary Results (TT #[redacted]-7808) 98
Figure 11: MOV In Vivo Mutation Assay at the *cII* Locus in Big Blue® Transgenic F344 Rats Summary Results (TT #[redacted]-9025) 100
Figure 12: Overlay of Observed and Model-predicted Plasma NHC Concentrations from Parts 1 of P001/P002 versus Time Since Previous Dose 144
Figure 13: Binned Data and Logistic Regression Model-Estimated Exposure-Response Relationship for Probability of Mutation Rate > 9 per 10,000 Bases Relative to Baseline in P001/P002 147
Figure 14: Model Estimated Relationship between Dose and Viral Load Change from Baseline on Day 5 Simulated from Exposure-Response Model (A) and Observed Viral Load Reduction over Time Based on TSSO ≤ 5 days Subset in P001/P002 (Log10 Baseline Viral Load Fixed to Typical Value of 6) (B) 149
Figure 15: Exposure-Response Analysis for Probability of Undetectable Viral Load on Day 29 in P001/P002 at IA2 150
Figure 16: Logistic Regression Exposure-Response Model Prediction of the Probability of Hospitalization Rate in P002 Participants (top, p-value: 0.179) and in P002 Participants with TSSO ≤ 5 days (bottom, p-value: 0.098) 153
Figure 17: Diagram of viral dynamics modeling structure. 155
Figure 18: Simulated SARS-CoV2 Viral Load Profiles in Typical Patients for a Range of MOV Treatment Start Times (treatment start depicted as numbered downward arrows) from 1-Day to 8-Days After Infection Start156
Figure 19: Kaplan-Meier Plot for Hospitalization or Death Through Day 29 Modified Intent-To-Treat Population MK-4482-002 Combined IA3/IA4 .171
Figure 20: Incidence of Hospitalization or Death Through Day 29 by Subgroup Modified Intent-To-Treat Population MK-4482-002 Combined IA3/IA4 .173

Figure 21: Hazard Ratio of Time to Sustained Improvement or Resolution of Signs and Symptoms Through Day 29 Modified Intent-To-Treat Population MK-4482-002 Combined IA3/IA4 175
Figure 22: Hazard Ratio of Time to Progression of Signs and Symptoms Through Day 29 Modified Intent-To-Treat Population MK-4482-002 Combined IA3/IA4 176
Figure 23: Plot of SARS-CoV-2 Infectivity by Viral RNA Titer and Time Since Symptom Onset Nasopharyngeal Sample Modified Intent-To-Treat Population MK-4482-002 (Part 1) 187
Figure 24: Number of Minor Variants Detected in SARS-CoV-2 Genome Nasopharyngeal and Oropharyngeal Samples Intent-to-Treat Population MK-4482-002 (Part 1) 190

LIST OF ABBREVIATIONS, ACRONYMS, AND DEFINITION OF TERMS

Note: The terms subject, patient, or participant may be used interchangeably.

Abbreviation/Term	Definition
3TC	Lamivudine
AE	Adverse event
AGILE-ACCORD	Agile-sponsored Accelerating COVID-19 dRug Development
ALP	Alkaline phosphatase
ALT	Alanine aminotransferase
ANOVA	Analysis of variance
APaT	All participants as treated
AST	Aspartate aminotransferase
AUC	Area under the concentration-time curve
AUC0-24 or AUC0-12	Area under the concentration-time curve from time 0 to 24 (or 0 to 12) hours
AUC0-τ	Area under the concentration-time curve from time 0 to end of dosing interval
AUCDay 7	Area under the concentration-time curve from time 0 to Day 7
AUCinf	Area under the concentration-time curve extrapolated to infinity
AUClast	Area under the concentration-time curve from time 0 through the last measurable concentration
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein efflux transporter
BDC	Bile duct cannulated
BID	Twice a day
BP	Blood pressure
BT	Body temperature
CC_{50}	Half-maximal cytotoxicity concentration
CHO	Chinese hamster ovary
Cmax	Maximum concentration
CNS	Central nervous system
CNT	Concentrative nucleoside transporter
COV	Coronavirus
COVID-19	Coronavirus disease 2019
COX-2	Human cyclooxygenase 2
CRL	Charles River Laboratories
CTP	Cytosine triphosphate cytidine triphosphate
CYP	Cytochrome P450
DBP	Diastolic blood pressure
dCTP	Deoxycytidine triphosphate
DDI	Drug-drug interaction
DFC	Dry filled capsule
DILI	Drug-induced liver injury
DNA	Deoxyribonucleic acid
DRF	Dose range finding
EC_{50}	Half-maximal effective concentration
ECG	Electrocardiograms
ECI	Events of Clinical Interest
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation

Abbreviation/Term	Definition
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
EIDD	Emory Institute for Drug Development
EMA	European Medicines Agency
ENT	Equilibrative nucleoside transporter
EOT	End of treatment
ER	Exposure-response
EUA	Emergency Use Authorization
FaSSIF	Fasted state simulated intestinal fluid
FeSSIF	Fed state simulated intestinal fluid
FDA	Food and Drug Administration
Fe0-24	Percentage of the dose administered recovered in urine over the time interval 0 to 24 hours postdose
FTC	Emtricitabine
GD	Gestation day
GFP	Green fluorescent protein
GI	gastrointestinal
GLP	Good Laboratory Practice
Hr	Hour(s)
HAE	Human airway epithelium
HCT	Hematocrit
hERG	Human ether-à-go-go-related gene
HGB	Hemoglobin
HR	Heart rate
IAV	Influenza A virus
IA	Interim Analysis
IC_{50}	Half-maximal inhibitory concentration
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)
IND	Investigational New Drug
IP	Intraperitoneal injection
IV	Intravenous
IRT	Interactive response technology
JAK	Janus kinase
LCMS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry
LLOQ	Lower limit of quantitation
LFU	Late Follow-up Visit
LoD	Limit of detection
LoM	Lung only Mice
LOQ	Limit of quantitation
mAbs	Monoclonal antibodies
MAD	Multiple-ascending dose
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein
MBP	Mean blood pressure
MDCK	Madin-Darby Canine Kidney
MDR	Multidrug resistance
MEC	Molar extinction coefficient
MERS	Middle east respiratory syndrome
MHV	Mouse hepatitis virus

Abbreviation/Term	Definition
MITT	Modified Intent to treat
MN-PCE	Micronucleated polychromatic erythrocytes
MOI	Multiplicity of infection
MOV	Molnupiravir (MK-4482)
mRNA	Messenger ribonucleic acid
MRP2	Multidrug resistance protein-2 efflux transporter
MTD	Maximum tolerated dose
MTFR	Median time to resolve fever
N/A	Not applicable
NAI	No action indicated
NGS	Next generation sequencing
NHC	N-hydroxycytidine
NHC-TP	N-hydroxycytidine-5′-triphosphate
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Diseases
NOEL	No-observed effect level
NOAEL	No-observed-adverse-effect level
NP	Nasopharyngeal
NSP	Nonstructural protein
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OCT	Organic cation transporter
OP	Oropharyngeal
PCR	Polymerase chain reaction
pEFD	Preliminary embryo-fetal developmental
Peff	Effective permeability
Pfu	Plaque-forming unites
P-gp	P-glycoprotein
pI	Postinfection
PIB	Powder in bottle
pINN	Proposed international nonproprietary name
PK	Pharmacokinetic(s)
PO	Oral administration
PopPK	Population PK
PR (interval)	Time from beginning of P wave to the first part of the QRS complex
Q12H	Every 12 hours
QC	Quality control
QRS (complex)	Deflections in ECG tracing representing ventricular activity
QT (interval)	Time from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave
RBC	Red blood cells
RdRp	RNA-dependent RNA polymerase
RET	Reticulocyte(s)
RNA	Ribonucleic acid
ROS	Reactive oxygen species
RR (interval)	Time elapsed from two successive R-waves of the QRS signal
RT-PCR	Reverse-transcriptase polymerase chain reaction
SAD	Single-ascending dose

Abbreviation/Term	Definition
SAE	Serious adverse event
SARS	Severe acute respiratory syndrome
SARS-CoV-1	SARS-associated coronavirus-1
SARS-CoV-2	SARS-associated coronavirus-2
SBP	Systolic blood pressure
SD	Sprague-Dawley
SD	Standard deviation
SGF	Simulated Gastric Fluid
SI	Selectivity index
t1/2	Apparent terminal half-life
$TCID_{50}$	50% tissue culture infectious dose
TK	Toxicokinetic(s)
Tmax	Time of maximum concentration
TSSO	Time since symptom onset
ULC	Unlimited liability company
ULN	Upper limit of normal
ULOQ	Upper limit of quantitation
USA	United States of America
UTP	Uridine 5′-triphosphate
VAI	Voluntary action needed
VEEV	Venezuelan equine encephalitis virus
VL	Viral load
WBC	White blood cells
WHO	World Health Organization
WOCBP	Women of childbearing potential
WT	Wild-type

1 DESCRIPTION AND INTENDED USE

1.1 Name of Product

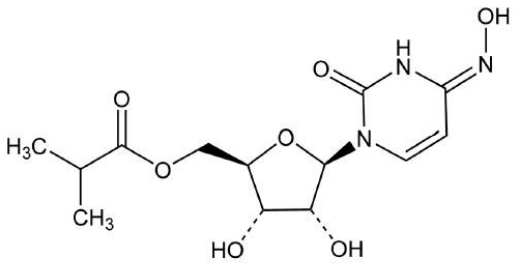
Molnupiravir (MOV, MK-4482)

1.2 Description of Product

MOV is a 200 mg capsule for oral administration.

MOV is the 5′-isobutyrate prodrug of the broadly active, antiviral ribonucleoside analog N-hydroxycytidine (NHC). MOV inhibits viral replication by inducing viral error catastrophe.

The chemical name for MOV is {(2R,3S,4R,5R)-3,4-Dihydroxy-5-[(4Z)-4-(hydroxyimino)-2-oxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl] oxolan-2-yl} methyl 2-methylpropanoate. It has the following structural formula:



1.3 Intended Use

Mild to moderate COVID-19.

1.4 Proposed Use Under EUA

Under this EUA, the Sponsor is proposing [redacted] COVID-19 [redacted] COVID-19 [redacted]

1.5 Proposed Dosing Regimen

The proposed dosing regimen is [redacted]

1.6 Summary of Cross-reference Information

Chemistry, manufacturing and controls (CMC), nonclinical and clinical (Investigator's Brochure) information previously submitted to [redacted] and cross referenced in the EUA application is listed in [Table 1]. A summary of cross-reference information is also provided in [redacted].

Table 1: Summary of Cross-reference Information to [redacted]

[redacted]

2 UNMET NEED ADDRESSED BY THE EUA

On February 4, 2020, the Secretary of HHS issued a public health emergency declaration in response to the COVID-19 pandemic in the United States (USA). As of late August 2021, over 210 global million cases and 4.4 million deaths have been reported, with more than 37 million cases of SARS-CoV-2 infection and over 600,00 COVID-19-related deaths reported in the USA [Ref. 4.3: 06G2JD].

There continues to be a significant unmet medical need for safe and effective therapeutics for COVID-19 in the postvaccine rollout setting. Earlier in 2021 there was a steep decline in incidence of COVID-19 cases primarily due to global vaccination rollout programs. However, the number of cases has been steadily increasing since June 2021 [Ref. 4.3: 06FXLK, 06DRQR]. The current increase has been attributed to the emergence of the Delta variant; surveillance data have shown that this variant has become the predominant strain in most countries worldwide, including the USA [Ref. 4.3: 06FXL6, 06FXL8, 06FXLK, 06DRQR, 06DRQH]. Global surveillance and observation data have reported that the Delta variant is 40-60% more transmissible than the Alpha variant and 2-times more infectious than the original strain of the SARS-CoV-2 virus [Ref. 4.3: 06FXL6, 06FXLB, 06DRQR, 06DRQH]. The previously observed age-risk gradient for SARS-CoV-2 infections shifted mid-2021 such that the highest proportion of new cases is now being reported in younger individuals, which comprise the majority of the unvaccinated population [Ref. 4.3: 06DRQH]. Among the unvaccinated population infected with the SARS-CoV-2 Delta variant, a 2-fold risk of hospitalization has been observed compared to individuals

infected with Alpha or the original virus strains [Ref. 4.3: 06FXL6, 06FXLG, 06DRQR, 06DRQH]. In addition, vaccine breakthrough infections are being reported especially in individuals who have suboptimal vaccine responses (e.g., due exogenous or endogenous immunosuppression).

MOV, an oral direct-acting antiviral agent, will address the critical unmet need for therapeutic agents to treat COVID-19 during the ongoing pandemic. NHC-TP (the active metabolite of MOV) is a potent anti-SARS-CoV-2 agent which interferes with viral replication by incorporating into the viral RNA, causing mutations throughout the genome that lead to viral error catastrophe. In vitro, NHC has a high genetic barrier to the development of resistance in preclinical models and retains activity against SARS-CoV-2 harboring RdRp mutations associated with remdesivir resistance as well as variants associated with changes in the viral spike protein (e.g., Delta variant). MOV is administered orally which enables initiation in an outpatient setting, which can help limit direct patient interactions with health care staff and decrease transmission risk. The safety, efficacy and virologic data provided in this EUA application show that MOV can address the significant unmet medical need for safe and effective agents to treat COVID-19.

3 FDA APPROVAL/CLEARANCE STATUS

MOV is being developed for the treatment of COVID-19 under [redacted]. MOV is an investigational medicinal product; it is currently not approved by the FDA or any other regulatory agency or an international organization for the treatment of COVID-19 or any other disease or condition.

4 ADEQUATE, APPROVED AND ALTERNATIVE PRODUCTS

There are no adequate, approved and alternative therapeutic agents for the treatment of mild to moderate COVID-19 in adults who are at high risk of progressing to severe COVID-19 or hospitalization.

The FDA has issued EUAs for the following parenterally administered mAbs therapies for the treatment of mild to moderate COVID-19 in patients with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing who are 12 years of age and older and weighing at least 40 kg, and who are at high risk for progressing to severe COVID-19 and/or hospitalization:

- On 21-NOV-2020: casirivimab/imdevimab (REGEN-COV™) [Ref. 4.3: 05NDX9]
- On 9-FEB-2021: bamlanivimab/etesevimab [Ref. 4.3: 05R0GM].
- On 26-MAY-2021: sotrovimab [Ref. 4.3: 06FJ2W]

The mAb therapies listed are administered via intravenous infusion and patients must be monitored clinically during infusion and for at least 1 hour following infusion. Hypersensitivity, including anaphylaxis and infusion-related reactions, has been reported in patients who received anti-SARS-CoV-2 mAbs [Ref. 4.3: 06FZ2W]. Monoclonal antibodies are intended for patients recently diagnosed as having COVID-19 who are not sick enough to

be in the hospital, but who have some risk factors for progressing to severe infection [Ref. 4.3: 06FZ2V].

As new SARS-CoV-2 variants emerge, some mAbs may become less effective due to mutations in the spike protein which may alter the antibody binding site. [Ref. 4.3: 05QYJY]. A recent study evaluated the sensitivity of the Delta variant to the humoral immune response and found that some antibodies targeting the N-terminal domain and receptor binding domain of the spike protein (S protein) showed impaired binding and neutralization of the Delta variant [Ref. 4.3: 06FXLB].

5 SAFETY AND EFFICACY INFORMATION

5.1 Nonclinical Studies

5.1.1 Nonclinical Pharmacology

5.1.1.1 Primary Pharmacodynamics

5.1.1.1.1 Mechanism of Action

MOV is a prodrug that is metabolized to NHC which distributes into cells where it is phosphorylated to form the pharmacologically active ribonucleoside triphosphate (NHC-TP). NHC-TP acts by a mechanism known as viral error catastrophe. NHC-TP incorporation into viral RNA by the viral polymerase results in an accumulation of errors in the viral genome leading to inhibition of replication [Ref. 4.3: 06G33J] [Ref. 4.3: 06G338].

The error catastrophe mechanism of action for MOV/NHC has been demonstrated for MERS-CoV, VEEV, MHV and IAV. In the presence of NHC, these viruses were observed to have increased errors and concomitant multi-log decreases in the amount of infectious virus produced [Ref. 4.3: 05JF05, 05JF0D, 05JF0F]. Clinical data presented in this application further supports the MOA of MOV. Sequence analysis of pre and post treatment samples showed an increase in mutations across the entire viral genome which were not localized to genes in the viral RdRp complex.

5.1.1.1.2 In Vitro Pharmacology

5.1.1.1.2.1 Antiviral Activity of NHC In Vitro

Across different in vitro antiviral assays, performed in multiple laboratories, NHC has demonstrated activity at sub- to low-micromolar EC_{50} concentrations against SARS-CoV-2 [Table 2] [Table 3] and SARS-CoV-1 [Table 2] in multiple cell types including HAE, Calu-3 lung epithelial cells and A549-ACE2 cells. Antiviral activity of NHC was not correlated with cellular cytotoxicity concentrations as CC_{50} values were generally 10-fold or greater compared with EC_{50} values.

Table 2: NHC Antiviral Activity Against SARS-CoV-2 and SARS-CoV-1 in Cell Lines and Primary Human Bronchial/Tracheal Epithelial Cells

Virus	Strain	Cell Line	EC_{50} (µM)	CC_{50} (µM)	SI	Source/Reference
SARS-CoV-2	2019-nCoV/USA-WA1/2020; GenBank Ac. No. MN985325.1	Calu-3 2B4[a]	0.08	>10	>125	Sheahan et al, 2020 [Ref. 4.3: 05K8L0]
		Vero E6	0.3	>10	>33	
SARS-CoV-1	Urbani	Vero76	<0.4	144	>360	[redacted]
SARS-CoV-1	SARS-CoV-GFP[b]	HAE-3D[c]	<1	>100	>100	PD001 (EIDD Report 25.038)
SARS-CoV-1	SARS-CoV-GFP[b]	HAE	0.14	>100	>714	Sheahan et al, 2020 [Ref. 4.3: 05K8L0]

Ac. No. Accession Number; CC_{50} half maximal cytotoxicity concentration; EC_{50} half maximal effective concentration; GFP green fluorescent protein; HAE human airway epithelium; NHC EIDD 1931 or N hydroxycytidine; [redacted] (USA); SARS Cov 1 Severe acute respiratory syndrome associated coronavirus 1; SI selectivity index.

[a] Calu 3 2B4 is a human lung epithelial cell line.

[b] SARS CoV engineered to express green fluorescent protein

[c] HAE organoid model.

C Confidential

Table 3: NHC Antiviral Activity Against SARS-CoV-2 in Multiple Susceptible Cell Lines

Laboratory	Cell Line	EC_{50} (µM)	CC_{50} (µM)	SI
[redacted] (USA)	Vero E6 [a]	1.44	>30	>20.8
		2.03	>30	>14.8
		1.23	>30	>24.4
		0.97	>20	>20.6
[redacted] (USA)	Huh 7 [b]	2.08	>40.34	>19.4
		2.25	>40.34	>17.9
[redacted] (USA)	A549 ACE2 [c]	0.691	ND	ND
		0.672	ND	ND
[redacted] (USA)	A549 ACE2 [d]	2.66	>36	>15.5
		2.03	>36	>17.7
		2.16	>10	>4.62
		28.98[f, g]	>36	>1.24
		1.44	>36	>25.0
[redacted] (USA)	VeroE6 TMPRSS2 [e]	0.32	ND	ND
		0.94	4.62	4.91
		1.08 [f]	19.3	17.9
		1.14	>10	>8.77
		0.49	4.39	8.96
[redacted] (USA)	Vero E6 [h]	0.78	>100	>130

CC_{50} half maximal cytotoxicity concentration; EC_{50} half maximal effective concentration; [redacted]; µM micromolar; ND not determined; NHC EIDD 1931 or N hydroxycytidine; SARS CoV 2 severe acute respiratory syndrome associated coronavirus 2; SI selectivity index; [redacted].

a The [redacted] assay used Vero E6 cells and the SARS CoV 2 USA_WA1/2020 strain virus.

b The [redacted] assay used Huh 7 cells and the hCoV 229E virus.

c The [redacted] assay used A549 ACE2 cells and an N luciferase derived SARS CoV 2 USA_WA1/2020 strain virus.

d This [redacted] assay used A549 ACE2 cells and mNeonGreen SARS CoV 2 (icSARS CoV 2 mNG), a reverse genetic variant of 2019 nCoV/USA_WA1/2020.

e This [redacted] assays used VeroE6 TMPRSS2 cells and mNeonGreen SARS CoV 2 (icSARS CoV 2 mNG), a reverse genetic variant of 2019 nCoV/USA_WA1/2020.

f This assay was performed using a 384 well format.

g This assay shows an inflection point of approximately 2.6 µM. The reported EC_{50} value may be shifted ten fold due to a low maximum effective concentration.

h The [redacted] assay used Vero E6 cells and SARS CoV 2 USA WA1/2020.

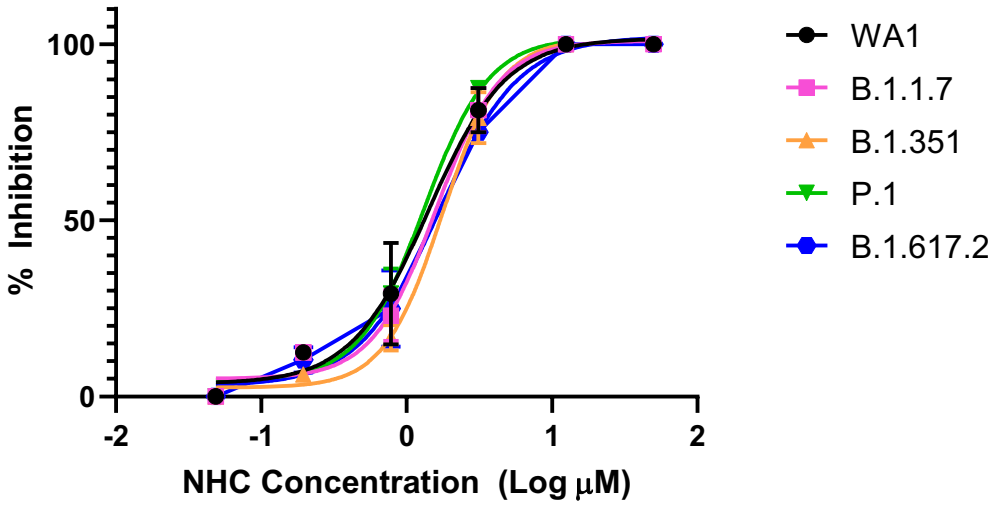
Source: Adapted from Nonclinical Study Reports PD007 and PD008.

5.1.1.1.2.2 In Vitro Antiviral Activity of NHC Against SARS-CoV-2 Variants

The in vitro antiviral activity of NHC against SARS-CoV-2 variants B.1.1.7 (Alpha), B.1351 (Beta), P.1 (Gamma), and B.1.617.2 (Delta) was demonstrated at the Aaron Diamond AIDS Research Center at Columbia University Irving Medical Center (New York, New York, USA). The antiviral activity of NHC and remdesivir (control) were compared with the original WA1 (USA-WA1/2020) isolate using a cytopathic effect protection assay in Vero E6 cells [Ref. 4.3: 06FRN8] [Ref. 4.3: 06FRNB].

The data show that NHC was similarly effective against SARS-CoV-2 variants B.1.1.7 (Alpha), B.1351 (Beta), P.1 (Gamma), and B.1.617.2 (Delta) compared with the WA1 isolate [Figure 1] [Table 4].

Figure 1: Antiviral Activity of NHC Against SARS-CoV-2 Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), and Delta (B.1.617.2) Variants



B.1.1.7 SARS CoV 2 Alpha variant or SARS CoV 2 Isolate hCoV 19/USA/CA CDC 5574/2020; B.1.351 SARS CoV 2 Beta variant or SARS CoV 2 hCoV 19/South Africa/KRISP EC K005321/2020; B.1.617.2 SARS CoV 2 Delta variant or SARS CoV 2 Isolate hCoV 19/USA/PHC658/2021; CA California; CDC (US) Centers for Disease Control and Prevention; CPE cytopathic effect; μM micromolar; NHC N hydroxycytidine; P.1 SARS CoV 2 Gamma variant or SARS CoV 2, hCoV 19/Japan/TY7 501/2021; SARS CoV 2 severe acute respiratory syndrome associated coronavirus 2; SEM standard error of the mean; USA United States of America; WA1 SARS CoV 2, Isolate USA WA1/2020.

Data points represent the mean ± SEM percent inhibition of viral CPE by NHC against each SARS CoV 2 virus variant tested. The SARS CoV 2 variants B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), and P.1 (Gamma) were evaluated at the same time while the B.1.617.2 (Delta) variant was assessed separately.

Source: Nonclinical Study Report PD010.

Table 4: NHC Antiviral Activity Against SARS-CoV-2 Variants in Vero E6 Cells

Compound	IC_{50} (µM)				
	WA1 (USA)	**Delta B.1.617.2**	**Alpha B.1.1.7**	**Beta B.1.351**	**Gamma P.1**
NHC	1.41	1.68	1.59	1.77	1.32
Remdesivir	1.07	1.08	0.91	0.96	0.59

B.1.1.7 SARS CoV 2 Alpha variant or SARS CoV 2 Isolate hCoV 19/USA/CA CDC 5574/2020; B.1.351 SARS CoV 2 Beta variant or SARS CoV 2 hCoV 19/South Africa/KRISP EC K005321/2020; B.1.617.2 SARS CoV 2 Delta variant or SARS CoV 2 Isolate hCoV 19/USA/PHC658/2021; CA California; CDC (US) Centers for Disease Control and Prevention; IC_{50} half maximal inhibitory concentration; µM micromolar; ND not determined; NHC N hydroxycytidine; P.1 SARS CoV 2 Gamma variant or SARS CoV 2, hCoV 19/Japan/TY7 501/2021; SARS CoV 2 severe acute respiratory syndrome associated coronavirus 2; USA United States of America; WA1 SARS CoV 2, Isolate USA WA1/2020.

IC_{50} values were calculated from a five parameter dose response curve in GraphPad Prism 8.0. The dose response data for NHC are shown in [Figure 1].

Source: Nonclinical Study Report PD010.

5.1.1.1.2.3 In Vitro Activity of NHC Against SARS-CoV-2 With Remdesivir Resistance-associated and MOV Treatment-emergent Amino Acid Substitutions in NSP12 (Polymerase) and NSP14 (Exonuclease)

A noninfectious SARS-CoV-2 reporter replicon assay was used to assess the activity of NHC against replicons encoding specific NSP12 or NSP14 substitutions [Ref. 4.3: 06FDKT]. The SARS-CoV-2 replicon construct is replication competent and inhibited by substitutions in the RdRp protein or by known antiviral compounds in cells but lacks the structural genes to produce progeny virions,

NHC activity was evaluated against SARS-CoV-2 replicons with amino acid substitutions in NSP12 (polymerase) and NSP14 (exonuclease).

Remdesivir resistance-associated variants in the NSP12 protein (NSP12-F480L, NSP12-D484Y, NSP12-V557L, NSP12-E802A, NSP12-E802D) identified in tissue culture passaging experiments [Ref. 4.3: 05K5RM, 06FP3F, 06FP3Q] were tested. NHC was similarly active (EC_{50} values <1.6-fold) against replicons with remdesivir resistance-associated amino acid substitutions in NSP12 (polymerase) [Table 5].

The treatment-emergent NSP12 and NSP14 variants NSP12-T739I, NSP14-A220S, NSP14-A220T, NSP14-A220V, NSP14-S503L, and NSP14-S503 were also evaluated. These variants were observed in NP swab samples from 3 or more participants who had received MOV in Phase 2 studies. NHC was similarly active (EC_{50} values <1.6-fold) against replicons with MOV treatment-emergent NSP12 and NSP14 (exonuclease) variants in the reporter replicon assay [Table 5].

Table 5: NHC Activity Against SARS-CoV-2 With Remdesivir Resistance-associated and MOV Treatment-emergent Amino Acid Substitutions in NSP12 (Polymerase) and NSP14 (Endonuclease) in the Reporter Replicon Assay

Compound	EC_{50} (nM), Geometric Mean ± SD				
	SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1	**NS12-F480L**	**NSP12-D484Y**	**NSP12-V557L**	**NSP12-T739I**
NHC [a] (Lot [redacted])	822 ± 86 (n 7)	1080 ±75 (n 8)	1290 ±121 (n 8)	369 ± 86 (n 4)	850 ± 145 (n 4)
NHC [a] (Lot [redacted])	897 ± 201 (n 26)	1030 ± 74 (n 10)	1310 ±135 (n 10)	437 ± 58 (n 3)	825 ± 166 (n 4)
Remdesivir	15.7 ± 4.0 (n 9)	39.3 ± 3.8 (n 8)	25.6 ± 2.8 (n 8)	27.8 ± 5.7 (n 4)	19.1 ± 2.5 (n 4)
Compound	**EC_{50} (nM), Geometric Mean ± SD**				
	NSP12-E802A	**NSP12-E802D**	**NSP12-F480L-V557L**	**NSP14-A220S**	**NSP14-A220T**
NHC [a] (Lot [redacted])	1050 ± 148 (n 4)	616 ± 57 (n 4)	231 ± 28 (n 3)	805 ± 67 (n 3)	1190 ± 203 (n 4)
NHC [a] (Lot [redacted])	956 ± 146 (n 4)	648 ± 24 (n 5)	241 ± 25 (n 5)	672 ± 89 (n 4)	1190 ± 103 (n 5)
Remdesivir	17.8 ± 1.4 (n 4)	37.4 ± 2.8 (n 4)	26.1 ± 5.7 (n 4)	21.0 ± 1.8 (n 4)	21.7 ± 2.7 (n 4)
Compound	**EC_{50} (nM), Geometric Mean ± SD**				
	NSP14-A220V	**NSP14-S503L**	**NSP14-S503P**		
NHC [a] (Lot [redacted])	1030 ± 164 (n 4)	1280 ± 109 (n 4)	761, 847[b] (n 2)		
NHC [a] (Lot [redacted])	1040 ± 95 (n 5)	1290 ± 126 (n 5)	872 ± 59 (n 4)		
Remdesivir	17.6 ± 3.3 (n 4)	18.5 ± 1.4 (n 4)	17.0 ± 0.9 (n 4)		

EC_{50} half maximal effective concentration; MOV molnupiravir or MK 4482; n number; NHC N hydroxycytidine; nM nanomolar; NSP nonstructural protein; SARS CoV 2 severe acute respiratory syndrome associated coronavirus 2; SD standard deviation.

Amino acid single letter code: A alanine; D aspartic acid, E glutamic acid; F phenylalanine; I isoleucine; L leucine; P proline; S serine; T threonine; V valine; Y tyrosine.

All assays were performed in HEK 293T cells.

[a] Two lots of NHC were tested, lot [redacted] and lot [redacted]. The data were not aggregated.

[b] Where n<3, the individual values are listed.

Source: Nonclinical Study Report PD011.

Confidential

5.1.1.1.2.4 NHC Resistance Selection Studies and Antiviral Activity Against In Vitro Selected Remdesivir-Resistant Mouse Hepatitis Virus and SARS-CoV-2

NHC Resistance Selection Against MHV and MERS-CoV

In in vitro resistance selection experiments conducted with NHC, 2 lineages of WT MHV and WT MERS-CoV were passaged 30 times in the presence of increasing concentrations of NHC; the sensitivity of passage 30 of both MHV and MERS-CoV populations to NHC inhibition was tested [Ref. 4.3: 05JF05]. Following 30 passages, only a modest change in NHC susceptibility (approximately 2-fold increase in EC_{90}) was observed for either MHV or MERS-CoV in the presence of NHC with replication capacities of both MHV lineages less fit than WT MHV.

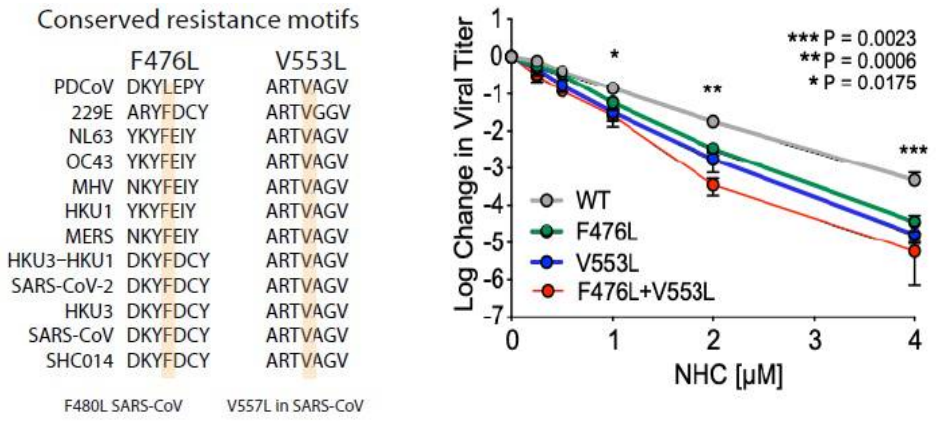
NHC Activity Against Remdesivir-resistant Viruses

CoV resistance to remdesivir was mediated by RdRp residues F476L and V553L ([Figure 2], Panel A) in a model coronavirus, MHV, and in SARS-CoV, resulting in a 5-fold shift in IC_{50} [Ref. 4.3: 05K5RM]. RdRp sequences are highly conserved in CoV, including SARS-CoV-2 [Ref. 4.3: 05K8L0].

In an in vitro virus replication assay, remdesivir resistance mutations F476L and V553L, alone or in combination, conferred increased sensitivity to inhibition by NHC ([Figure 2], Panel B) [Ref. 4.3: 05K8L0].

Figure 2: Remdesivir-resistance Mutations in Coronavirus Increase Susceptibility to NHC

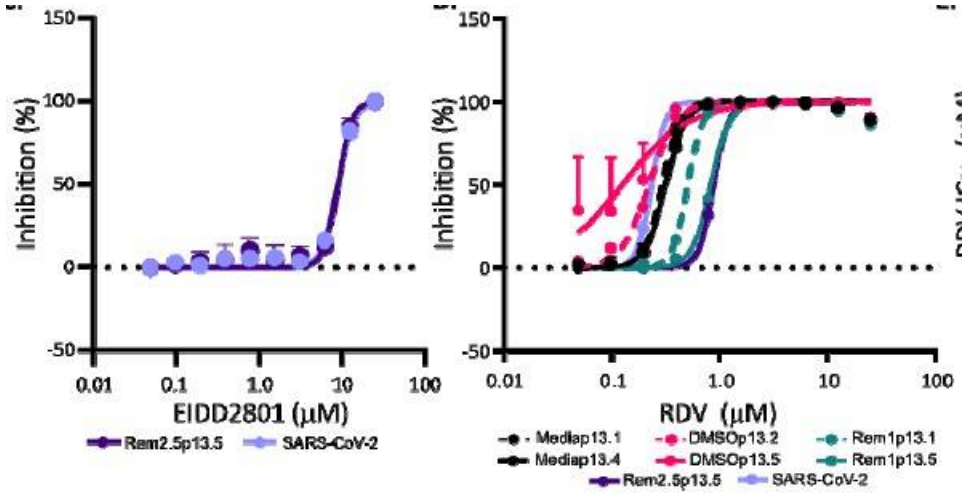
Panel A **Panel B**



DBT murine astrocytoma delayed brain tumor; hr hour(s); MHV coronavirus mouse hepatitis virus; MOI multiplicity of infection; NHC EIDD 1931 or N hydroxycytidine; pfu plaque forming unit(s); RdRp RNA dependent RNA polymerase; WT wild type.
Amino acid single letter code: F phenylalanine; L leucine; V valine.
Panel A shows the amino acid sequence of coronavirus at known resistance alleles to remdesivir. In SARS CoV these are F480L and V557L. **Panel B** shows the virus titer reduction assay results across a range of NHC concentrations with recombinant NHV bearing resistance mutations to remdesivir. Remdesivir resistant MHVs with either 1 or both of the remdesivir resistance mutations in the RdRp, F476L and V553L, were tested along with recombinant WT MHV strain MHV A59 (GenBank accession number AY910861) with different concentrations of NHC in an antiviral assay. Briefly, subconfluent monolayers of DBT cells were infected with the indicated virus at MOI 0.01 pfu/cell for 1 hr at 37°C. The inoculum was removed and replaced with medium containing the indicated concentration of NHC. Cell supernatants were harvested 24 hr post infection. Titers were determined by plaque assay on DBT cells. Shown is the log change in viral titer by NHC concentration for each virus. Asterisks indicate statistically significant differences from WT viral titer by Mann Whitney test.
Source: Adapted from Figure 3C and 3D in Sheahan et al, 2020 [Ref. 4.3: 05K8L0].

The activity of MOV was also evaluated in vitro against a remdesivir-resistant strain of SARS-CoV-2 in Vero E6-ACE2 cells [Ref. 4.3: 05R3M7]. SARS-CoV-2_{Engl2} was serially passaged in Vero E6 cells in media supplemented with remdesivir or normal media, resulting in resistant and partially-resistant populations of virus [Figure 3]. MOV showed only a minimal change in IC_{50} against the remdesivir-resistant strain Rem2.5p13.5 (IC_{50} approximately 9.14 µM) compared with SARS-CoV-2_{Engl2} (IC_{50} approximately 8.92 µM) in contrast to remdesivir, which showed 2- to 2.5-fold increase in IC50 against the Rem2.5p13.5 strain.

Figure 3: Activity of MOV Against Remdesivir-resistant SARS-CoV-2



MOV molnupiravir, MK 4482, or EIDD 2801; pfu plaque forming unit; RDV remdesivir; Rem2.5p13.5 remdesivir resistant strain of SARS CoV 2; SARS CoV 2 severe acute respiratory syndrome associated coronavirus 2.
Antiviral activity was assessed after infection with 8400 pfu/mL of each virus. **Lefthand panel** shows the inhibitory activity of MOV against a remdesivir resistant strain of SARS CoV 2 (Rem2.5p13.5) and SARS CoV 2 in Vero E6 ACE2 cells. **Righthand panel** shows the inhibitory activity of remdesivir against a remdesivir resistant strain of SARS CoV 2 (Rem2.5p13.5) and SARS CoV 2 in A549NPro ACE2 cells. Also shown are activity against control viruses Mediap13.1, Mediap13.4, DMSOp13.2, and DMSOp13.5, and viruses with reduced sensitivity to remdesivir, Rem1p13.1 and Rem1p13.5.
Source: Adapted from Panels C and D from Figure 1 in Szemiel et al, 2021 [Ref. 4.3: 05R3M7].

5.1.1.1.2.5 Cytotoxicity of NHC in Tissue Culture Utilizing Cells from Different Organs and Species

NHC was tested for cytotoxicity in human hepatic origin Huh7 and HepG2 cells, in human lymphoid CEM, human pancreatic BxPC-3, human prostate cancer PC-3, human muscle A204, human lung A549, human epithelial Hep-2, rat heart muscle H9c2, monkey kidney Vero, and MDCK cell lines [Table 6]. NHC exhibited low cytotoxicity in the tested cells (CC50 values of 7.5 to >100 µM [Ref. 4.3: 05JF0B, 05JF0F, 05JF0G], well above the NHC EC_{50} for antiviral activity against SARS-CoV-2 in various cell lines in vitro (EC_{50} 0.32 to 2.66 µM; [Sec. 5.1.1.1.2.1]).

Table 6: Cytotoxicity (CC_{50}) of NHC in Mammalian Cell Lines

Cell Line	CEM	HepG2	PC-3	A204	A549	BxPC-3	Huh-7	H9c-2	Vero	HEp-2	MDCK
CC_{50} (µM)	7.5	42.3	267.1	84	46	48	165.5	81	53	272.4	299.8

CC_{50} half maximal cytotoxicity concentration; MDCK Madin Darby Canine Kidney; NHC EIDD 1931 or N hydroxycytidine.
Source: Sticher et al. 2019; Urakova et al. 2018; Yoon et al. 2018 [Ref. 4.3: 05JF0B, 05JF0F, 05JF0G].

Compared with NHC, MOV typically showed 2- to 4-fold lower activity and cytotoxicity in tissue culture.

5.1.1.1.2.6 Assessment of Mitochondrial Toxicity

The potential of NHC-TP to be incorporated into mitochondrial RNA by mitochondrial RNA polymerase has been investigated and reported [Ref. 4.3: 05JF0B]. Overall, the authors showed that NHC-TP incorporation into mitochondrial RNA by the mitochondrial DNA-dependent RNA polymerase (POLRMT) is 740-times less efficient than that of the natural CTP, and does not result in toxicity or dysfunction of mitochondria in vitro.

5.1.1.1.2.7 In Vitro Evaluation of MOV on Human Myeloid and Erythroid Colony Forming Cell Assays

The potential effects of MOV on erythroid and myeloid progenitor proliferation were evaluated in a semi-solid methylcellulose-based culture system supporting the proliferation of human erythroid and myeloid progenitors (PD006MK4482). MOV inhibited erythroid progenitor proliferation at 50 and 20 µM and myeloid progenitor proliferation at 50, 20, 10, and 5 µM. This resulted in IC_{50} values of 24.9 and 7.7 µM for erythroid and myeloid progenitor proliferation, respectively. Based on the IC_{50} data, MOV had a greater inhibitory effect on the myeloid as compared to the erythroid progenitors. The internal control (5′-fluorouracil) behaved as expected. In conclusion, the inhibition of erythroid and myeloid progenitor proliferation was observed following 14-day continuous MOV exposure at concentrations much higher than MOV clinical concentrations (IC_{50} concentrations: 7.7 µM (myeloid); 24.9 µM (erythroid) were approximately 296- to 958-fold higher (respectively) relative to the 0.026 µM C_{max} MOV concentrations at the 800 mg Q12H clinical dose).

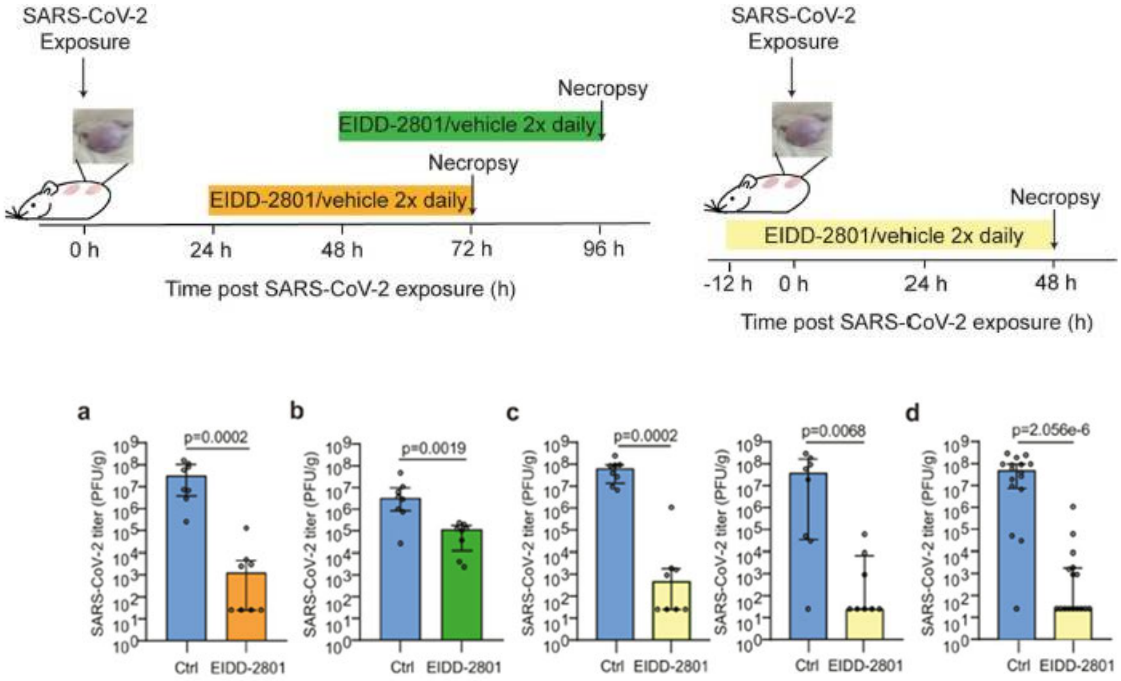
5.1.1.1.3 In Vivo Pharmacology

An overview of results from testing MOV and its resulting nucleoside NHC in animal models of RNA viral infection is described below.

5.1.1.1.3.1 Coronavirus: MOV Activity Against SARS-CoV-2 in a Pre-exposure Prophylaxis Lung Only Mouse Model

MOV significantly reduced infectious SARS-CoV-2 levels in lung tissue from infected mice harboring human lung implants (LoM) [Ref. 4.3: 05R3M8]. In this study, LoM mice were orally administered MOV (500 mg/kg) or vehicle control, 12 hours prior, 24 hours post or 48 hours post direct infection of human lung tissue with SARS-CoV-2, followed by twice daily dosing thereafter. Lung tissue was harvested 48 hours following infection or initiation of treatment and SARS-CoV-2 titers were determined. As shown in [Figure 4] below, both pre-exposure prophylaxis (Lower Panels c and d) and post exposure treatment (Lower Panels a and b) with MOV significantly reduced infectious SARS-CoV-2 levels in lung tissue recovered from mice in independent experiments. These results provide further evidence of the direct effect of MOV on SARS-CoV-2 replication.

Figure 4: Pre-exposure Prophylaxis and Treatment with MOV Potently Prevents SARS-CoV-2 Infection In Vivo



Abbreviations: Ctrl control; EIDD 2801 MOV or molnupiravir; h hour; LoM lungs of mice; SARS CoV 2 Severe acute respiratory syndrome associated coronavirus 2; n number of biologically independent lung tissues analyzed.

Upper panels: Experimental design. Lung only Mice (LoM) were administered MOV or vehicle control 24 or 48 hours post infection and every 12 hours thereafter (left panel) or 12 hours prior to SARS CoV 2 exposure and every 12 hours thereafter (right panel). Virus titers in human lung tissues were measured 2 days post exposure.

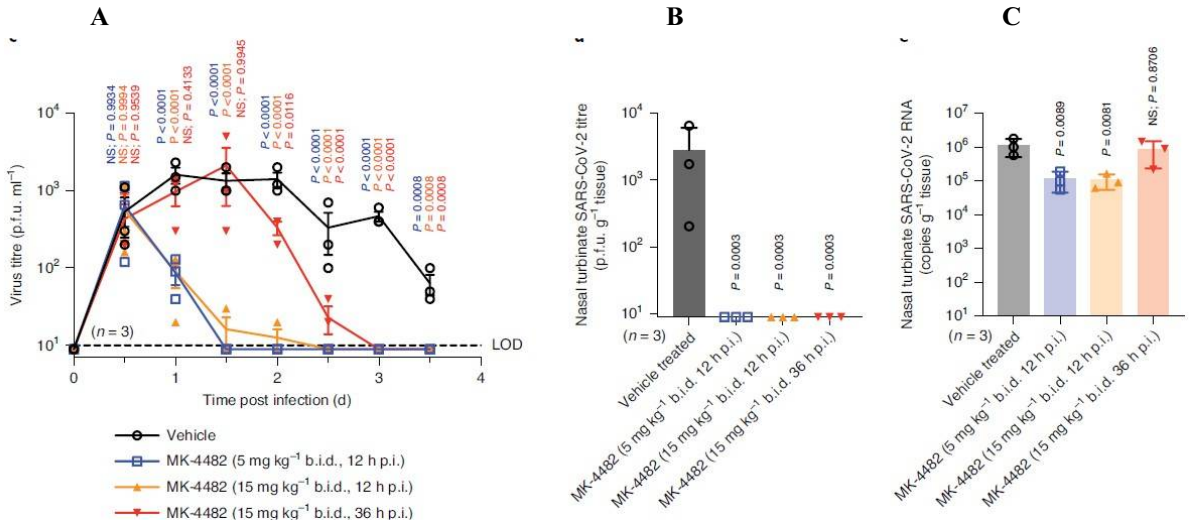
Lower panels: Shown are the SARS CoV 2 titers in the human lung tissue of LoM administered MOV or vehicle (control) at 24 hours (panel a) or 48 hours (panel b) post virus exposure (n 8 per group). Panels c and d show SARS CoV 2 titers in human lung tissue of LoM administered MOV or control vehicle at 2 days post exposure in 2 independent experiments (panel c, separate; panel d, combined). Titers were compared with a two tailed Mann Whitney U test. Horizontal and vertical lines represent the median and interquartile range respectively.
Source: Top panel adapted from Extended Data Figure 4; bottom panel adapted from Figure 4, Wahl et al, 2021 [Ref. 4.3: 05R3M8].

5.1.1.1.3.2 Activity Against SARS-CoV-2 in a Ferret Model of Coronavirus Infection

The efficacy of therapeutically administered MOV to mitigate SARS-CoV-2 infection and block transmission was examined in a ferret model of coronavirus infection [Ref. 4.3: 05NRF7]. High levels of SARS-CoV-2 virus can be detected in nasal tissues and secretions from ferrets after intranasal infection with 1×10^5 pfu of SARS-CoV-2 (2019-nCoV-USA-WA1-2020); these high virus levels coincide with viral transmission through direct contact in this model. Treatment of infected ferrets with MOV twice daily significantly reduced the SARS-CoV-2 viral load in the upper respiratory tract and completely suppressed viral spread to untreated contact animals. MOV significantly reduced virus titers in nasal lavages of infected ferrets within 12 hours of treatment in all treatment groups (either 5 or 15

mg/kg twice daily starting 12 hours post-infection, or 15 mg/kg twice daily starting 36 hours post-infection; [Figure 5], Panel A). Evaluation of nasal turbinates for infectious particles 4 days post-infection confirmed the antiviral impact of MOV treatment ([Figure 5], Panel B), although viral RNA was still detectable ([Figure 5], Panel C). In a second study to examine the impact of MOV treatment on viral transmission, ferrets were infected as before and treated with MOV at 5 mg/kg twice daily or vehicle starting 12 hours post-infection. After 30 hours, each ferret was co-housed with 2 un-infected untreated contact ferrets. After 3 days the originally infected/treated animals were euthanized, and contact ferrets isolated and monitored for an additional 4 days. The contact ferrets of vehicle-treated infected animals began to shed SARS-CoV-2 within 20 hours of co-housing [Figure 6]. No virus (infectious particles or RNA) was detected in the untreated contacts of source ferrets that had been treated with MOV [Figure 6]. In summary, treatment with MOV reduced SARS-CoV-2 infectious viral titers in nasal secretions from infected ferrets and suppressed all viral transmission to the untreated direct contacts, despite prolonged direct proximity between source and contact animals.

Figure 5: Therapeutic Oral Administration of MOV is Efficacious Against SARS-CoV-2 in a Ferret Infection Model

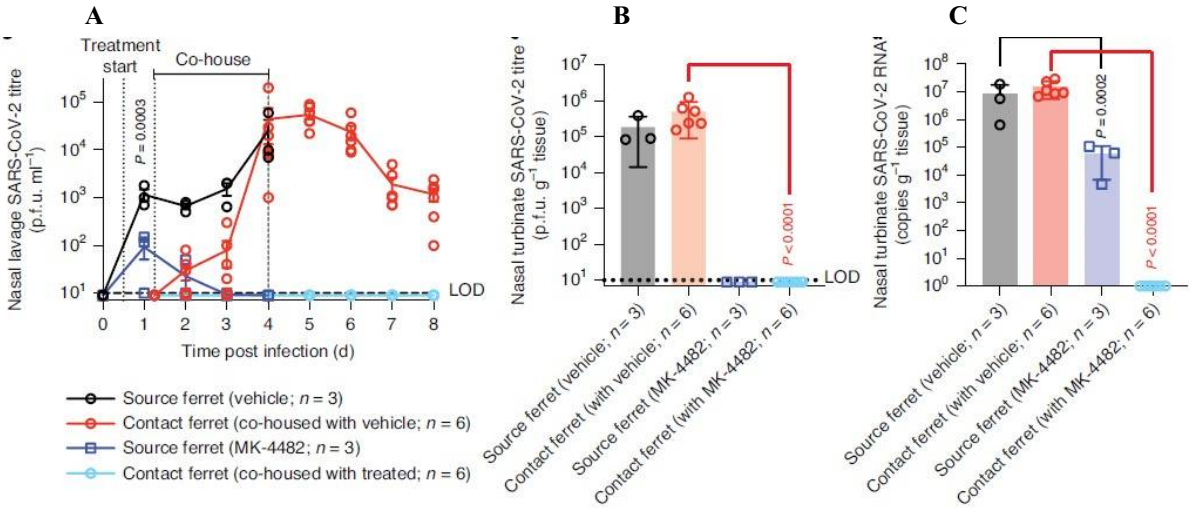


ANOVA analysis of variance; d day(s); g gram(s); h hours; mg kg^{-1} or mg/kg milligram per kilogram; mL milliliter(s); MOV molnupiravir or MK 4482; n number; pfu plaque forming unit(s); p.i. post infection; RNA ribonucleic acid; SARS CoV 2 severe acute respiratory syndrome associated coronavirus 2.

Ferrets were infected intranasally with 1×10^5 pfu 2019 nCoV/USA WA1/2020 SARS CoV 2 and orally gavaged with either vehicle or MOV twice daily beginning 12 hours post infection (5 mg/kg or 15 mg/kg MOV) or at 36 hours post infection (15 mg/kg MOV). Nasal lavages were collected twice a day. **Panel A** shows the viral titers of nasal lavages of infected ferrets. MOV treatment significantly reduced virus titers within 12 hours of dosing onset in all treatment groups. Statistical analysis was performed using 2 way ANOVA with Dunnett's multiple comparison post hoc test. **Panel B** shows the infectious particle numbers and **Panel C** shows the viral RNA copy numbers in the nasal turbinates of infected ferrets 4 days post infection. Statistical analysis was performed using a one way ANOVA with Dunnett's multiple comparison post hoc test. *P* values are shown; symbols represent individual animals and lines connect the group mean ± standard deviation (Panel A). Bar graphs show the mean ± standard deviation (Panels B and C).

Source: Adapted from Panels C, D, and E of Figure 2 in Cox et al, 2020 [Ref. 4.3: 05NRF7]

Figure 6: Therapeutic Oral Administration of MOV Prevents Contact Transmission of SARS-CoV-2 in a Ferret Infection Model



ANOVA analysis of variance; d day(s); g gram(s); mg/kg milligram per kilogram; mL milliliter(s); MOV molnupiravir or MK 4482; n number; pfu plaque forming unit(s); RNA ribonucleic acid; SARS CoV 2 severe acute respiratory syndrome associated coronavirus 2.

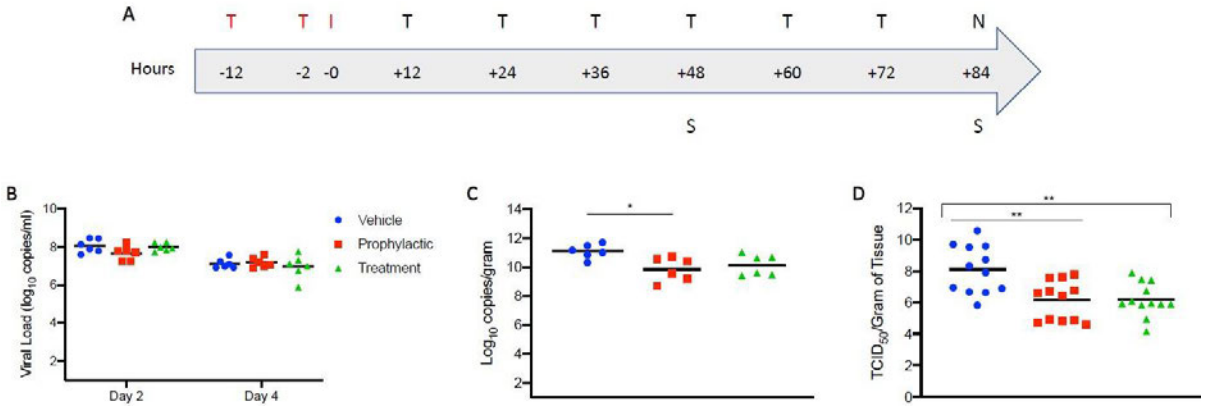
Ferrets were infected intranasally with 1×10^5 pfu 2019 nCoV/USA WA1/2020 SARS CoV 2 and orally gavaged with either vehicle or 5 mg/kg MOV twice daily beginning 12 hours post infection. After 30 hours post infection, each source ferret was co housed with 2 uninfected untreated contact ferrets. Nasal lavages were collected once a day. The source animals were euthanized after 3 days of co housing, and the contact ferrets were isolated and monitored for an additional 4 days. **Panel A:** Source ferrets treated with MOV had significantly lower virus titers than vehicle treated animals within 12 hours after treatment (p 0.0003). Contacts of vehicle treated source ferrets began to shed SARS CoV 2 within 20 hours of co housing. Statistical analysis was performed using 2 way ANOVA with Sidak's multiple comparison post hoc test. **Panel B** shows the infectious particle numbers and **Panel C** shows the viral RNA copy numbers in the nasal turbinates of the source and contact ferrets extracted 4 and 8 days after the study start, respectively. Statistical analysis was performed using a one way ANOVA with Sidak's multiple comparison post hoc test. P values are shown. For Panel B, $p<0.001$ for intergroup comparison of contact animals; for Panel C, p 0.0002 and $p<0.0001$ for intergroup comparisons of the source and contact animals, respectively.

Source: Adapted from Panels B, C, and D of Figure 3 in Cox et al, 2020 [Ref. 4.3: 05NRF7].

5.1.1.1.3.3 MOV Reduces SARS-CoV-2 Viral RNA and Infectious Virus Titers in Lung Tissues in a Syrian Hamster Model of Infection

In a Syrian hamster model of SARS-CoV-2 infection and disease, MOV prophylactic or therapeutic treatment of hamsters infected with SARS-CoV-2 showed decreased viral RNA titers and infectious virus from lungs several days post infection [Figure 7] [Ref. 4.3: 05R3LW]. In addition, histopathological analysis of lung tissue harvested after infection showed significantly reduced SARS-CoV-2 nucleocapsid antigen levels and a lower abundance of pulmonary lesions in MOV treated animals compared with vehicle controls (data not shown).

Figure 7: Syrian Hamster Model Study Design, Viral Shedding, Viral Load, Infectious Titers, and Viral Antigen



Abbreviations: I infection; MOV molnupiravir or MK 4482; N necropsy; RT PCR reverse transcriptase polymerase chain reaction; S swab samples; SARS CoV 2 severe acute respiratory syndrome associated coronavirus 2; T treatment; $TCID_{50}$ 50% tissue culture infectious dose.

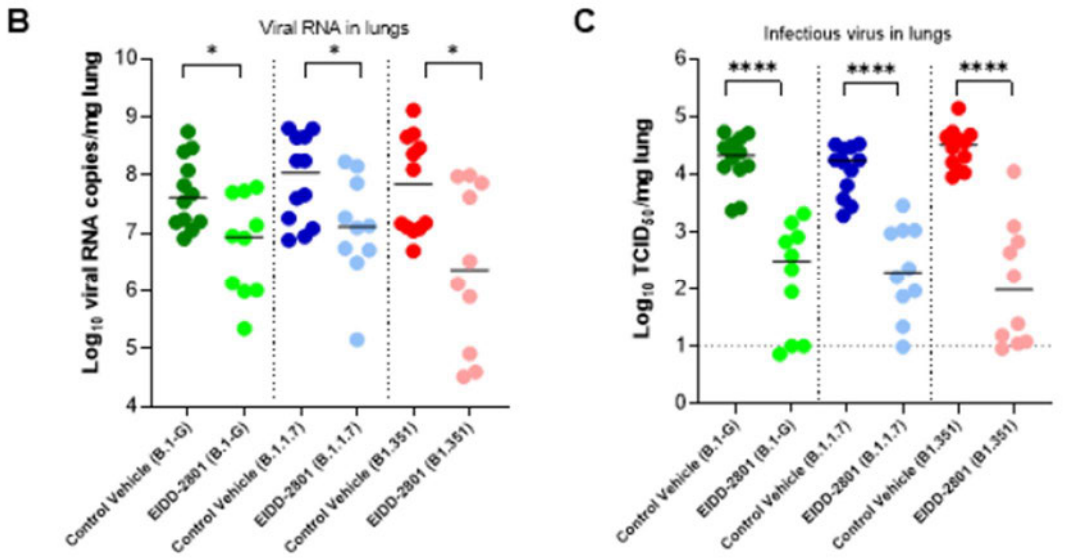
Panel A: Study design. Hamsters were infected with SARS CoV 2 by the intranasal route. MOV was administered either pre infection at 12 and 2 hours prior to infection, or post infection with treatment started 12 hours post infection. Treatment was continued in both treatment groups every 12 hours for 3 consecutive days until the end of the experiment. Animals were euthanized on Day 4 and lungs harvested for pathology and virology. Red indicates pre infection; black indicates post infection treatments. **Panel B:** Viral shedding. Oral swabs were collected on Days 2 and 4 post infection to measure viral shedding, determined by RT PCR (N gene: genomic and subgenomic). **Panel C:** Viral load in lung tissue. Lung viral loads based on RT PCR (N gene: genomic and subgenomic) were determined as a correlate for lower respiratory tract infection. **Panel D:** Infectious titer in lung tissue. Lung samples were homogenized and titered on Vero E6 cells. Infectious titers were determined as $TCID_{50}$ equivalents using the Reed Muench method. Two independent lung samples were measure from each animal. **Panels B through D:** Blue circle, vehicle control; red square, pre infection treatment; green triangle, post infection treatment. Geometric means are shown. ANOVA followed by Kruskal Wallis analysis and a pairwise Wilcox test was used to analyzed differences among groups. * $p<0.05$; ** $p<0.008$.

Source: Adapted from Figure 2 in Rosenke et al, 2021 [Ref. 4.3: 05R3LW].

5.1.1.1.3.4 MOV Inhibits Replication of SARS-CoV-2 Variants of Concern in a Syrian Hamster Model of Infection

In Syrian hamsters infected with 1×10^5 $TCID_{50}$ units of either the B.1-G (Wuhan strain), B.1.1.7 (Alpha), or B.1.351 (Beta) variants of SARS-CoV-2, treatment with 200 mg/kg BID MOV resulted in statistically significant reductions in viral RNA copies per mg of lung tissue ([Figure 8], panel B). Treatment also significantly reduced infectious virus lung titers regardless of variant ([Figure 8], panel C). There was a significant improvement of cumulative histopathological lung scores in all MOV-treated groups with a reduction of median disease scores from 9.5 to 5.3 (p 0.0004), 7.8 to 5.2 (p 0.001), 8.0 to 4.3 (p 0.013) for the Wuhan, B.1.1.7 (Alpha), and B.1.351 (Beta) strains, respectively. Lungs of MOV-treated animals showed no or very focal bronchopneumonia, no or focal perivascular inflammation, and no perivascular edema [Ref. 4.3: 06FGX5].

Figure 8: MOV Reduces Viral Loads in Syrian Hamsters Infected With Different SARS-CoV-2 Variants



BID twice daily; MOV molnupiravir or MK 4482 or EIDD 2801; RNA ribonucleic acid; SARS CoV 2 severe acute respiratory syndrome associated coronavirus 2; $TCID_{50}$ 50% tissue culture infectious dose.

Only panels B and C are shown. In this figure MOV is labeled as EIDD 2801. **Panel B:** Viral RNA levels in the lungs of vehicle treated (BID) animals and MOV treated (200 mg/kg, BID) hamsters infected with 1×10^5 $TCID_{50}$ units of Wuhan (B.1 G), B.1.1.7 (Alpha), or B.1.351 (Beta) SARS CoV 2 strains at Day 4 post infection are expressed as log_{10} SARS CoV 2 RNA genome copies per mg lung tissue. Individual data and median values are shown. **Panel C:** Infectious viral loads in the lungs of vehicle treated) and MOV treated hamsters infected with different SARS CoV 2 variants at Day 4 post infection are expressed as log_{10} $TCID_{50}$ per mg lung tissue. Individual data and median values are shown. All data were analyzed with the Mann Whitney U test where * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$, and **** $p<0.0001$. Data are from 2 independent experiments. The number of animals were 12 and 10 per vehicle and MOV treated groups, respectively.

Source: Adapted from Figure 1 in Abdelnabi et al, 2021 [Ref. 4.3: 06FGX5].

5.1.1.2 Secondary Pharmacodynamics

NHC was tested in an assay for inhibition potential against a panel of ion channels, including Cav1.2 (CYL5051QU), HCN4 (CYL5012HT), hERG (CYL5038), KCNQ1/mink CYL5007QU), Kir2.1 (CYL5032QU), Kv1.5 (CYL5018QU), Kv4.3/KChlP2 (CYL5069QU), and Nav1.5 (Cardiac Protocol) (CYL5004QU) (PD003). There was no observed inhibition of function of any ion channels tested with NHC at 10 µM. A number of positive and negative controls were run in tandem and all behaved as expected, indicating that the assay results are reliable.

In a second larger study (PD004), neither MOV nor NHC exhibited ≥50% inhibition at 10 µM against 107 of the 108 enzymes, receptors, or ion channels tested. MOV and NHC inhibited COX-2 by 62% and 52%, respectively, at 10 µM, with estimated IC_{50} values of 6.33 µM and 15.1 µM, respectively. MOV IC_{50} was 243-fold above the MOV clinical C_{max} (0.026 µM) at the 800 mg Q12H dose. NHC IC_{50} was 5.7- to 47-fold above the NHC EC_{50} for antiviral activity against SARS-CoV-2 in various cell lines in vitro (EC_{50} 0.32 to 2.66 µM, [Sec. 5.1.1.1.2.1]) and also above the clinical C_{max} (10.8 µM) at the human dose of 800 mg Q12H).

5.1.1.3 Safety Pharmacology

Safety pharmacology studies consistent with recommendations from the ICH S7A and S7B guidelines were performed in both in vitro and in vivo test systems to assess the potential cardiovascular, respiratory, and neurobehavioral effects of MOV [Table 7]. All pivotal safety pharmacology studies were conducted in accordance with the principles of GLP. All studies were conducted at [redacted], Canada; [redacted], USA; Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania, USA; or [redacted], USA. The USA and Canada are members of OECD and therefore part of the OECD Mutual Acceptance of Data system. GLP compliance statements are included in all GLP study reports.

Table 7: Safety Pharmacology Studies with MOV (To Support ICH S7A and 7B Recommendations)

Study Nos. (GLP Status)	Study Title	Dose Levels (mg/kg)
TT #[redacted]-7812 [redacted] (GLP)	Neuropharmacological Profile (NPP) of Orally Administered MOV in Rats	0, 50, 150, 500
TT #[redacted]-7807 [redacted] (GLP)[a]	Effect of MOV on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	0, 30 µM (in vitro assay)
TT #[redacted]-9400 [redacted] (GLP)[b]	Effect of NHC on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	0, 30, 100, 300 µM (in vitro assay)
TT #[redacted]-7811 [redacted] (GLP)	Evaluation of Cardiovascular Function Following Oral Administration of MOV in Conscious Telemetered Beagle Dogs	0, 2, 6, 17
TT #[redacted]-5603 Merck Research Laboratories (GLP)	Oral Cardiovascular Telemetry Study in Beagle Dogs	50
TT #[redacted]-7813 [redacted] (GLP)	Pulmonary Assessment of Orally Administered MOV in the Conscious Rat	0, 50, 150, 500

[redacted] = [redacted]; GLP=Good Laboratory Practices; [redacted] = [redacted]; hERG=human Ether-à-go-go-related gene; ICH= International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; SN=Study Number

[a] MOV hERG: GLP [redacted]

[b] NHC hERG: GLP [redacted]

MOV was devoid of effects on CNS, respiratory, or cardiovascular functions in well-characterized safety pharmacology models. Detailed summaries of the individual studies are provided below. NHC C_{max} exposure margins were based on population pharmacokinetics analysis in adult patients with COVID-19 from P001 and P002 clinical trials (Part 1), where a 800 mg Q12H MOV dose resulted in systemic mean NHC exposures C_{max} of 10.8 µM. There was no NHC plasma protein binding observed in any matrix, concentration or species tested (see section 5.1.2.3) and therefore no factors were applied to the fold-margin estimates relative to C_{max}.

5.1.1.3.1 Neuropharmacological Profile of Orally Administered MOV in Rats (TT # [redacted]-7812)

The purpose of this study was to evaluate the potential neuropharmacological effects of MOV administered orally in rats. Three groups of 10 male SD rats each were administered MOV at a single oral (gavage) dose of 50, 150, or 500 mg/kg. An additional group of 10 rats was administered the vehicle (1% methylcellulose in deionized water). The dosing volume was 10 mL/kg. The rats were observed for neuropharmacological or other clinical signs using a modified Irwin/Functional Observational Battery test at 30 minutes and 1, 2, 4, 8, and 24 hours following treatment. Body temperature was measured at 1 hour following dose administration.

No neuropharmacological or clinical signs were observed through 24 hours postdose in any rats receiving either vehicle or MOV at 50, 150, or 500 mg/kg. There were no test article-related changes in body temperature at any dose tested.

The oral administration of MOV at doses of 50, 150, or 500 mg/kg did not produce any test article-related neuropharmacological effects or changes in body temperature in male rats. The NOEL after a single oral dose in male rats for neuropharmacological and body temperature effects was ≥500 mg/kg (NHC C_{max} exposure 16-fold the NHC clinical C_{max} at the 800 mg Q12H human dose [extrapolated from TK data for males from the 28-day toxicity study (TT # [redacted]-7814)].

5.1.1.3.2 Effect on hERG Current (TT # [redacted]-7807)

The objective of this study was to examine the in vitro effects of MOV on the hERG channel current (a surrogate for IKr, the rapidly activating delayed rectifier cardiac potassium current).

MOV was applied to HEK-293 cells stably expressing hERG channel with manual patch clamp technique. The cells were exposed to MOV at 0 µM (corresponds to the reference control) and 30 µM, respectively. The hERG IKr currents were inhibited by 17.50 ± 8.84% at 30 µM. The IC_{50} value of MOV was estimated to be greater than 30 µM (>1000-fold the MOV clinical C_{max} [0.026 µM] at the 800 mg Q12H dose).

5.1.1.3.3 Effect of NHC on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells (TT # [redacted]-9400)

The objective of this study was to examine the in vitro effects of NHC on the hERG channel current (a surrogate for IKr, the rapidly activating delayed rectifier cardiac potassium current).

Upon application of NHC, hERG current was reduced by (Mean ± SEM) 4.1 ± 2.4% at 30 µM (n 4), 3.0 ± 2.9% at 100 µM (n 5) and 1.8 ± 2.6% at 300 µM (n 4) versus 3.7 ± 1.6% (n 4) in control. hERG current reduction at all concentrations was not statistically significant ($p < 0.05$) when compared to vehicle control values. As greater than 50% inhibition was not observed at the highest concentration, the IC_{50} for the inhibitory effect of NHC on hERG potassium current was not calculated but was estimated to be greater than

300 µM. As an IC_{50} value was not determined, the IC_{20} for the inhibitory effect of NHC on hERG potassium current was not calculated but was estimated to be greater than 300 µM. The positive control article, cisapride, inhibited hERG potassium current by (Mean ± SEM; n 5) 46.7 ± 1.2% at 30 nM and 80.7 ± 1.1% at 100 nM. This result confirms the sensitivity of the test system to hERG inhibition.

Overall, in this hERG assay, hERG current was not statistically significantly reduced ($p < 0.05$) at any NHC concentration tested (30, 100, 300 µM), when compared to vehicle control values. The IC_{50} value of NHC on hERG current was greater than 300 µM (28-fold above the NHC clinical C_{max} at the 800 mg Q12H dose).

5.1.1.3.4 Evaluation of Cardiovascular Function Following Oral Administration of MOV in Conscious Telemetered Beagle Dogs (TT # [redacted]-7811)

The purpose of this study was to determine the potential acute effects of MOV, after oral administration, on cardiovascular function in conscious telemetered beagle dogs.

Using a Latin Square design, 4 male non-naive beagle dogs each received vehicle alone (1.0% (w/v) methylcellulose in deionized water) and 3 doses of MOV (2, 6, and 17 mg/kg) by oral gavage at a dose volume of 2 mL/kg. Animals were observed for clinical signs predose, immediately postdose, and approximately 24 hours postdose administration. A single dose was administered on the day of dosing and a washout period of 7 days was allowed between doses. One-minute means of hemodynamic parameters as well as ECG parameters and body temperature were measured for a period of at least 24 hours. One minute-tracings of the ECGs were obtained at 15 minutes prior to dosing and at 30 minutes, 1, 2, 4, 8, 12, and 24 hours postdose.

There were no test article-related clinical signs. The oral administration of MOV at doses of 2, 6, and 17 mg/kg did not induce any changes in body temperature, blood pressure parameters (SBP, DBP, or MBP), heart rate, ECG parameters (RR, PR, or QRS intervals) or QT-related measured parameters (QT, QTci intervals).

The NOEL after a single oral dose in conscious, adult, telemetered beagle dogs for cardiovascular and BT effects was ≥17 mg/kg [1.4-fold the NHC C_{max} at the 800 mg Q12H human dose, extrapolated from the TK data for males in the 28-day toxicity study in dogs (TT # [redacted]-7815)].

5.1.1.3.5 MK-4482: Oral Cardiovascular Telemetry Study in Beagle Dogs (TT # [redacted]-5603)

MOV was administered orally at a single dose of 50 mg/kg to conscious, adult, telemetered beagle dogs to determine effects on cardiovascular function and body temperature (BT) continuously recorded for a 24-hour period.

Four male beagle dogs received a single oral dose of the vehicle alone (1.0% (w/v) methylcellulose in deionized water) followed by a single oral dose of 50 mg/kg of MOV in vehicle at a dose volume of 2 mL/kg. Arterial blood pressure parameters [SBP, DBP], and mean BP [MBP]), heart rate (HR), electrocardiographic parameters (PR, QRS, QT, and RR

intervals), and BT were continuously recorded via telemetry for 24 hours postdose. The QT interval was corrected for HR variation using an individual animal correction method (QTci interval) and log-transformed QT:RR plots with a regression analysis were constructed for the time-matched vehicle/control and test article dose for assessment of the effects of MOV on QT interval independent of HR variation.

There were no test article-related clinical signs. There were no test article-related changes observed in any BP parameters (SBP, DBP, or MBP), heart rate, ECG parameters (RR, PR, or QRS intervals), QT-related measured parameters (QT, QTci intervals, or QT:RR interval relationship), or body temperature following administration of 50 mg/kg of -MOV.

The NOEL after a single oral dose in conscious, adult, telemetered beagle dogs for cardiovascular and BT effects was ≥50 mg/kg [5-fold the NHC C_{max} at the 800 mg Q12H human dose, extrapolated from the TK data for males in the 28-day toxicity study in dogs (TT #[redacted]-7815)].

5.1.1.3.6 Pulmonary Assessment of Orally Administered MOV in the Conscious Rat (TT #[redacted]-7813)

The purpose of this study was to determine the potential effects of MOV, administered orally, on respiratory rate, tidal volume, and minute volume in the conscious rat.

Twenty-four male rats (6/group) were trained for 2 days in the head-out plethysmograph chamber for approximately 15 to 30 minutes each, prior to the experiment. On the day of dosing, each animal was weighed and placed in the plethysmograph chamber and baseline respiratory parameters were obtained for 5 minutes following an approximately 5-minute stabilization period. The rats were then removed from the chamber and dosed by oral gavage at doses of 0, 50, 150, or 500 mg/kg of MOV in vehicle (1% methylcellulose in deionized water) at a dose volume of 10 mL/kg. Following dosing, each animal was returned to its designated plethysmograph chamber and the respiratory parameters were recorded at 30 minutes (± 3 minutes), 1, 2, and 4 hours (±5 minutes). Animals were allowed to stabilize in the plethysmograph chamber for at least 5 minutes before each reading was taken. The following parameters were acquired, recorded and analyzed using Ponemah Physiology Platform (Ponemah v.5.20 Pulmonary): respiratory rate, tidal volume, and minute volume.

The oral administration of MOV at 50, 150, and 500 mg/kg did not produce any statistically significant ($p \leq 0.05$) changes in respiratory rate, tidal volume, or minute volume. The NOEL for respiratory effects in male rats after a single oral dose was ≥500 mg/kg [NHC exposure 16-fold above the NHC C_{max} at the 800 mg Q12H human dose, extrapolated from TK data for males from the 28-day toxicity study in rats (TT #[redacted]-7814)].

5.1.1.4 Pharmacodynamic Drug Interactions

5.1.1.4.1 Impact of Drug Combination on Antiviral Activity

To determine the potential effect of drug combinations on the antiviral activity against SARS-CoV-2, two-drug combination studies were performed (PD005). NHC was evaluated alone and in combination across a range of concentrations with 3TC, abacavir, FTC,

hydroxychloroquine, nelfinavir, remdesivir, ribavirin, sofosbuvir, or tenofovir. Antiviral activity against SARS-CoV-2 was determined for each compound alone and in combination by measuring the reduction of the SARS-CoV-2 cytopathic effect on infected Vero cells. NHC, nelfinavir, and remdesivir when tested alone demonstrated antiviral activity with EC_{50} values of 1 µM, 0.7 µM, and 1.7 µM, respectively [Table 8]. No cytotoxicity was observed for any compound tested (50% cellular cytotoxicity concentration [CC_{50}] >20 µM) with the exception of nelfinavir, which was cytotoxic at high concentrations (CC_{50} 11 µM). Neither synergy nor antagonism was observed for antiviral activity in vitro against SARS-CoV-2 for NHC in combination with 3TC, abacavir, FTC, hydroxychloroquine, nelfinavir, remdesivir, ribavirin, sofosbuvir, or tenofovir.

Table 8: Evaluation of Drug Combination Impact on Antiviral Activity and Cytotoxicity in a SARS-CoV-2 Infection Assay

Compound	Cytotoxicity to Vero E6 Cells [a]	Antiviral Activity [b]	Assessment of Synergy/Antagonism in Antiviral Assay		
	CC_{50} (µM)	EC_{50} (µM)	Number of synergistic/ antagonistic doses [c]	Number of synergistic/ antagonistic doses [d]	Outcome
NHC	>20	1	0/1 [e]	0/1 [e]	NA
3TC	>20	>20	0/0	0/0	Neither synergy nor antagonism observed
Abacavir	>20	>20	0/0	0/0	
FTC	>20	>20	0/0	0/0	
Hydroxychloroquine	>20	>20	1/0	1/0	
Nelfinavir	11	0.7	0/2	0/0	
Remdesivir	>20	1.7	0/0	0/0	
Ribavirin	>20	>20	0/0	0/0	
Sofosbuvir	>20	>20	0/0	0/0	
Tenofovir	>20	>20	0/0	0/0	

Abbreviations: 3TC lamivudine; CC_{50} half maximal cytotoxicity concentration; EC_{50} half maximal effective concentration; FTC emtricitabine; µM micromolar; NA not applicable; NHC EIDD 1931 or N hydroxycytidine; SARS CoV 2 severe acute respiratory syndrome associated coronavirus 2.

[a] Single compound cytotoxicity on Vero E6 cells.

[b] Single compound antiviral activity in the SARS CoV 2 infection assay.

[c] The number of synergistic (first value) or antagonistic (second) data points observed of 42 combinations. Synergy/antagonism defined as z score of delta Bliss of >3 or < 3, respectively. This value represents $p<0.01$ assuming normal and independent errors. Since data may not be normal and points not independent, control experiment NHC crossed with NHC is used to set threshold for significance. See also footnote e.

[d] The number of synergistic (first value) or antagonistic (second) data points excluding cytotoxic doses (>50% loss of viability).

[e] Combination results reported for negative control cross titration in which NHC was titrated against itself.

Source: Nonclinical Study Report PD005.

5.1.2 Pharmacokinetics and Product Metabolism in Animals

MOV is a 5'-isobutyrate ester prodrug designed to be rapidly metabolized by serum/cellular esterases to deliver the nucleoside metabolite NHC (formerly EIDD-1931) into systemic circulation following oral administration. Following uptake into cells, NHC is phosphorylated by host kinases to the pharmacologically active triphosphate (NHC-TP or EIDD-2601). NHC-TP acts as a competitive alternative substrate for the viral RNA polymerase and after incorporation into nascent viral RNA can pair with either guanosine or adenosine, and consequently substitute for either CTP (cytidine triphosphate) or UTP (uridine triphosphate), respectively. This mis-matched pairing results in an accumulation of mutations in the viral genome causing viral error catastrophe and inhibition of replication.

An extensive preclinical evaluation of the pharmacokinetics and metabolism of MOV and the nucleoside NHC, as well as the distribution and exposure of NHC-TP in tissues was completed to support administration of MOV in clinical studies. When NHC itself was orally administered to cynomolgus macaques, the systemic plasma exposure to NHC was low. The prodrug MOV was designed to increase the systemic bioavailability of NHC, and in subsequent studies it delivered an approximate 6-fold improvement in NHC plasma exposure (AUC) in cynomolgus macaques. In rats and dogs, the bioavailability of NHC after orally administered MOV was high (NHC F of 52% and $\geq$77%, respectively). Additionally, the low recovery of radioactivity in feces after oral dosing [^{14}C]MOV to rats and dogs suggests >90% absorption of [^{14}C]MOV-related radioactivity in both of these species. NHC and NHC-TP were observed in all tissues analyzed from each species tested, with the highest levels of NHC-TP typically observed in the spleen and lung. MOV is hydrolyzed in plasma, especially in rodents, and MOV exposure was generally <1% of NHC after oral dosing in all species tested except dogs. While MOV was hydrolyzed the slowest in dog plasma ($t_{½}$ >3 hr measured *in vitro*), the circulating MOV plasma levels in dogs were still <15% of NHC levels, indicating most of the prodrug was hydrolyzed during absorption/first pass. *In vitro*, MOV is hydrolyzed to NHC in both intestinal and liver microsomes, and intracellularly after uptake by cells from all tissues tested. The widely distributed and high capacity carboxylesterases CES1 and CES2 were both capable of converting MOV to NHC *in vitro*, and likely play a significant role in converting MOV to NHC during absorption/first pass,. While NHC is relatively stable in plasma and liver/intestinal microsomes, intracellularly it is anabolized (phosphorylated) to NHC-TP. Based on *in vitro* metabolism data, NHC and/or its metabolites can also be metabolized in cells to endogenous pyrimidine nucleosides (uridine, cytidine and their respective phosphorylated metabolites). *In vivo* these mix with the endogenous nucleosides, explaining [^{14}C]MOV-associated radioactivity being retained in the body in animal excretion studies (low recovery of [^{14}C] in excreta was observed). In addition, following oral dosing of [^{14}C]MOV in rats and dogs, small amounts of [^{14}C]-labeled cytidine, uridine, or metabolites thereof were observed in plasma and/or urine, demonstrating conversion to endogenous pyrimidine nucleosides is a route of NHC elimination *in vivo*. Similarly, in human urine from subjects dosed 100 and 800 mg BID with MOV, NHC, uridine and cytidine all increased dose dependently, indicating MOV was also converted to pyrimidine nucleosides in humans. Both cytidine deaminase and the mitochondrial amidoxime reducing components mARC1 and mARC2 have demonstrated the capability to convert NHC to endogenous pyrimidines *in vitro*. Currently, based on both *in vitro* and *in*

vivo preclinical data, metabolism to endogenous pyrimidine anabolites is most likely the dominant route of elimination of MOV/NHC-related drug material in animals and humans, while renal excretion of MOV or NHC is relatively minor.

Based on the totality of preclinical data, the disposition of MOV in preclinical species following oral administration can be characterized as rapid hydrolysis of the prodrug during absorption/hepatic first pass resulting in near complete drug absorption and high NHC bioavailability. Circulating NHC is then rapidly taken up from systemic circulation into cells potentially via nucleoside transporters, where it is anabolized by host kinases to the pharmacologically active triphosphate, NHC-TP. The predominant elimination pathway of NHC appears to be conversion to either uridine or cytidine which mix with the endogenous nucleotide pool. Given the hydrolysis of MOV to NHC is likely by high capacity esterases (CES1 and CES2), and the uptake of NHC and formation of NHC-TP are by host transporters and kinases important in the regulation of pyrimidine nucleosides, it is unlikely that other drugs will impact the exposure of NHC-TP in tissues. While the similarity of NHC to cytidine (one hydroxyl different) allows recognition by the nucleoside transporters and kinases which confer its intracellular uptake and activity, it is also consistent with the observed lack of either inhibitory or inductive activity of MOV/NHC towards any of the xenobiotic metabolic enzymes and transporters tested *in vitro*, suggesting that the potential for DDIs between MOV/NHC and co-medications is low.

5.1.2.1 Method of Analysis

Tissue culture, primary cells, and differentiated organoids were analyzed for intracellular levels of MOV, NHC, and NHC-TP by LC-MS/MS using qualified methods. Cell lysates were prepared by extraction with 70% methanol in water or 70% acetonitrile in water. The LLOQ was 1.0 ng/mL, and ULOQ was 1000 ng/mL.

Tissue samples were snap frozen in liquid nitrogen to stabilize NHC-TP (and prevent ex-vivo hydrolysis of MOV) and stored at -80C until analysis. Samples were then homogenized with 70% acetonitrile containing internal standard, and MOV, NHC, and NHC-TP concentrations were determined by LC-MS/MS using qualified methods. The LLOQ was 17 ng/g, and ULOQ was 17,000 ng/g tissue.

Plasma samples from non-GLP studies were analyzed for MOV and NHC using qualified LC-MS/MS methods following protein precipitation. The LLOQ was 10 ng/mL, with ULOQ ranged from 10,000 to 25,000 ng/mL. The accuracy criteria across studies ranged from ≤20% to 30% difference from nominal standard and QC concentrations. In general, plasma samples from non-GLP studies were not treated to prevent ex-vivo hydrolysis of MOV prior to analysis, unless where specifically indicated.

For GLP toxicology studies in mice, rats, rabbits, dogs, and pregnant rats and rabbits, plasma samples were treated with potassium oxalate/sodium fluoride acetonitrile to prevent ex-vivo hydrolysis of MOV. Plasma samples were prepared by protein precipitation and analyzed for MOV and NHC concentrations using validated LC-MS/MS methods. The LLOQ of MOV GLP plasma assays ranged from 1.0 to 10 ng/mL and the ULOQ ranged from 100 to 10,000 ng/mL. The LLOQ of NHC GLP plasma assays ranged from 5.0 to 20 ng/mL and the ULOQ

ranged from 5000 to 20,000 ng/mL. Inter-run accuracy of QC samples ranged from -6.4% to 9.0%, and precision ranged from 1.7% to 13.7%.

5.1.2.2 Absorption

5.1.2.2.1 Absorption and bioavailability

MOV is a 5′-isobutyrate ester prodrug cleaved by esterases (including both CES1 and CES2) present in the intestine and liver during absorption/hepatic first pass, delivering the nucleoside metabolite NHC into systemic circulation following oral administration of MOV. The bioavailability of NHC after an oral dose of MOV in rats and dogs was 52% and ≥77%, respectively, at oral doses ranging from 30 to 300 mg/kg.

MOV/NHC show high permeability and good absorption *in vivo*. The intestinal permeability values of MOV and NHC were evaluated in a validated rat intestinal perfusion model [Ref. 4.3: 06FZN7]. Based on the results from the rat intestinal perfusion model, MOV and NHC were estimated to have a higher human P_{eff} than metoprolol (high permeability standard) [Table 9]. Near complete absorption was also observed in mass balance studies where [^{14}C]MOV-related radioactivity appears to be >90% absorbed in rat and dog.

Table 9: Measured Rat Intestinal Permeability and Projected Human Permeability

Compound	**Measured Rat jejunal P_{eff} ($x10^{-5}$ cm/sec)** **(mean ± SD)**	**Projected Human jejunal P_{eff}** **($x10^{-4}$ cm/sec)**
Metoprolol (High Permeability Reference)	3.69 ± 0.32 (n=4)	1.5
NHC	7.93± 4.83 (n=4)	4.72
MOV	4.55 ± 2.09 (n=4)	2.16

Facilitated by nucleoside transporters (CNT's and ENT's), NHC rapidly distributes into cells and is phosphorylated by host kinases to the active triphosphate NHC-TP. NHC plasma exposure is dependent on the extent of absorption of MOV and conversion to NHC, as well as the rate of NHC uptake into tissues and extent of NHC-TP formation (an elimination mechanism of plasma NHC). Oral dosing studies with MOV have been completed in mouse, rat, dog, ferret, and monkey, and the pharmacokinetics of NHC and tissue distribution of NHC and NHC-TP were determined.

5.1.2.2.2 Permeability of MOV and NHC In Vitro

The permeability of MOV and NHC was evaluated in Caco-2 cell monolayers and both MOV and NHC exhibited low Papp (0.29×10^{-6} cm/s and 1.1×10^{-6} cm/s, respectively) (PK084MK4482). Their permeability was also evaluated in LLC-PK1 cells, where the Papp of MOV and NHC was 2.7×10^{-6} cm/s and 2.9×10^{-6}cm/s, respectively (PK010MK4482).

Due to the potential for intracellular metabolism of both MOV and NHC during these assays, the *in vitro* assessment of permeability may be an underestimation**.**

5.1.2.2.3 Pharmacokinetics in Mice

The plasma concentrations of MOV and NHC were determined after single IP (32 mg/kg) or P.O. (64, 190, and 635 mg/kg) administration of MOV to female CD-1 mice (PK001MK4482). Negligible levels of MOV were observed in the plasma at all doses, however,. Oral absorption was rapid with the T_{max} of NHC occurring at 0.5 hr post-dose at all three dose levels. The plasma AUC of NHC following oral administration was approximately dose-proportional and close to half that observed following IP administration (dose normalized). The oral t½ values were <4.3 hr at doses less than 190 mg/kg indicating accumulation after multiple-dose is not expected [Table 10].

Table 10: Pharmacokinetics of NHC in Mice After IP and Oral Administration of MOV

Route	IP	P.O.	P.O.	P.O.
Dose (mg/kg)	32	64	190	635
Vehicle/Formulation	Sterile saline	10% PEG 400, 2.5% Cremophor RH 40 in Water (v/v/v)		
PK parameters				
CL_p (L/hr/kg)	2.8	NA	NA	NA
$t_{½}$ (hr)	3.0	1.5	4.3	8.2
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µM*hr)	35.1	31.3	77.8	277.5
$AUC_{0\text{-}inf}$ /Dose (kg*hr/L)	0.36	0.16	0.13	0.14
C_{max}(µM)	46.6	30.8	52.0	187.4
C_{max} /Dose (kg/L)	0.48	0.16	0.09	0.10
T_{max} (hr)	0.3	0.5	0.5	0.5

IP intraperitoneal; P.O. per oral; hr hour; MOV molnupiravir; NHC N hydroxycytidine; PEG 400 polyethylene glycol 400; PK pharmacokinetics; CL_p plasma clearance; $t_{½}$ terminal half life; $AUC_{0\text{-}inf}$ area under the concentration time curve extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}inf}$/Dose AUC normalized to dose; C_{max} maximum concentration;
C_{max}/Dose C_{max} normalized to dose; T_{max} time to maximum concentration; NA not applicable.

In a separate study where MOV was orally administered to CD-1 mice at 130 mg/kg (PK002MK4482), NHC again had a T_{max} of 0.5 hour, a terminal oral t½ of 1.9 hour, and a similar Cmax of 22.6 µM and an AUC0-inf of 48.1 µM*hr as the previous study (when dose normalized).

5.1.2.2.4 Pharmacokinetics in Rats

The plasma concentrations of MOV and NHC were determined after administration of MOV IV at 32 mg/kg and P.O. at 32, 95, and 320 mg/kg to male SD rats (PK003MK4482). MOV exposure in plasma was negligible at all doses. Oral absorption was rapid with T_{max} of NHC occurring between 1-2 hr post-dose. The AUC and C_{max} of NHC in plasma after oral dosing were approximately 2-fold greater than dose-proportional at the highest dose, and the oral t½ of NHC was ≤4 hr, indicating accumulation after multiple doses is not expected [Table 11].

Table 11: Pharmacokinetic Parameters of NHC in Rats Following IV or Oral Administration of MOV

Route	IV[a]	P.O.	P.O.	P.O.
Dose (mg/kg)	32	32	95	320
CL_p (L/hr/kg)	2.6 ± 0.2	NA	NA	NA
$t_{½}$ (h)	1.1 ± 0.1	2.8 ± 1.0	4.0 ± 0.8	3.1 ± 0.2
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µM*hr)	37.0 ± 3.0	12.8 ± 1.8	64.0 ± 5.4	280.0 ± 40.5
$AUC_{0\text{-}inf}$ /Dose (kg*hr/L)	0.38 ± 0.03	0.13 ± 0.02	0.22 ± 0.02	0.29 ± 0.04
C_{max}(µM)	72.6 ± 3.2	4.4 ± 1.1	16.4 ± 2.2	98.5 ± 28.5
C_{max} /Dose (kg/L)	0.75 ± 0.03	0.04 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.10 ± 0.03
T_{max} (hr)	0.1 ± 0.0	1.8 ± 0.5	1.5 ± 0.6	1.0 ± 0.0

IV intravenous; P.O. per oral; hr hour; MOV molnupiravir; NHC N hydroxycytidine; CL_p plasma clearance; $t_{½}$ terminal half life; $AUC_{0\text{-}inf}$ area under the concentration time curve extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}inf}$/Dose AUC normalized to dose; C_{max} maximum concentration; C_{max}/Dose C_{max} normalized to dose; T_{max} time to maximum concentration; NA not applicable.
Values represent mean ± standard deviation.
[a] IV bolus.

The pharmacokinetics of MOV in plasma were also studied in male SD rats following IV administration of NHC (10 mg/kg) and oral administration of MOV (30 mg/kg) (PK081MK4482). Following IV administration of NHC to rats, CL_p was 2.8 L/hr/kg, the volume of distribution was 2.8 L/kg. An effective $t_{½}$ of 3.5 hr indicated accumulation after multiple doses is not anticipated. The mean oral bioavailability of NHC following oral administration of MOV was estimated at 52% [Table 12]. While the plasma samples were treated to prevent hydrolysis of MOV, the concentrations of MOV in plasma were below the limit of concentration at all timepoints.

Table 12: Pharmacokinetic Parameters of NHC in Rats Following IV Administration of NHC or Oral Administration of MOV

Compound Dosed	**Route**	**Dose (mg/kg)**	**$AUC_{(0\ inf)}$ (µM*hr)**	**CL_p (L/hr/kg)**	**T_{max} (hr)**	**C_{max} (µM)**	**V_{dss} (L/kg)**	**$t_{½}$ (hr)**	**F[a] (%)**
NHC	IV	10	14.0 ± 2.2	2.8 ± 0.5	NA	NA	2.8 ± 0.3	3.5 ± 0.2	NA
MOV	P.O.[b]	30	22.0 ± 15.5	NA	0.7 ± 0.3	16.7 ± 10.6	NA	NA	52.3 ± 36.6

IV intravenous; P.O. per oral; hr hour; MOV molnupiravir; NHC N hydroxycytidine; CL_p plasma clearance; $t_{½}$ terminal half life; $AUC_{0\text{-}inf}$ area under the concentration time curve extrapolated to infinity; C_{max} maximum concentration; F oral bioavailability; T_{max} time to maximum concentration; V_{dss} volume of distribution at steady state; NA not applicable.
[a] Bioavailability (F) was derived from dose normalized plasma exposure of NHC after oral dosing of MOV at 30 mg/kg relative to dosed IV with NHC at 10 mg/kg.
[b] Plasma samples were stabilized with potassium oxalate/sodium fluoride to prevent esterase activity. Values shown are means ± standard deviation (n 3)

5.1.2.2.5 Pharmacokinetics in Dogs

The plasma concentrations of MOV and NHC were determined after oral administration of a single dose of MOV at 30, 100, and 300 mg/kg to male dogs (PK004MK4482). While MOV was detected in dog plasma during the first 8-12 hr, the AUC was low, corresponding to only 1.8-7.0% that of NHC. Although the plasma samples were not treated to prevent esterase activity during collection, the half-life of MOV in dog plasma measured in vitro is >3hr suggesting the low levels measured in plasma were not due to ex-vivo instability post sample collection. The T_{max} of NHC in plasma was between 1-2 hr at all dose levels, and overall, NHC $AUC_{0\ inf}$ and C_{max} values were approximately dose-proportional. NHC was also administered to dogs intravenously (8 mg/kg) to establish the bioavailability of NHC when administering MOV orally. The estimated bioavailability at 30, 100, and 300 mg/kg was 77%, 128%, and 89%, respectively, and NHC plasma clearance was 0.9 L/hr/kg [Table 13].

Table 13: Pharmacokinetic Parameters of NHC and MOV in Dogs Following IV Administration of NHC or Oral Administration of MOV

Route of administration	**IV[a]**	**P.O.**					
Dose (mg/kg)	8	30		100		300	
Analyte	NHC	NHC	MOV	NHC	MOV	NHC	MOV
CL_p (L/hr/kg)	0.9 ± 0.1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
$t_{½}$ (hr)	27.0 ± 7.0	9.2 ± 2.8	0.7 ± 0.2	6.1 ± 0.5	0.7 ± 0.8	5.6 ± 1.0	1.1 ± 0.7
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µM*hr)	34.6 ± 4.0	78.5 ± 9.5	4.3 ± 0.7	475 ± 39.3	8.4 ± 9.7	905.4 ± 86.4	63.1 ± 8.1
$AUC_{0\text{-}inf}$ /Dose (kg*hr/L)	1.1 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.05 ± 0.01	1.6 ± 0.1	0.03 ± 0.03	1.0 ± 0.1	0.07 ± 0.01
C_{max} (µM)	50.7 ± 2.0	22.7 ± 5.1	3.0 ± 0.5	109.4 ± 10.2	9.5 ± 2.9	166.3 ± 22.2	42.0 ± 15.2
C_{max} /Dose (kg/L)	1.6 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.03 ± 0.01	0.4 ± 0.03	0.03 ± 0.01	0.2 ± 0.02	0.05 ± 0.02
T_{max} (hr)	0.1	1.0 ± 0.0	0.6 ± 0.3	1.8 ± 0.5	0.6 ± 0.3	2.0 ± 0.0	0.7 ± 0.4
Bioavailability (%)[b]	NA	77 ± 0.5	NA	128 ± 1.0	NA	89.0 ± 3.0	NA

IV intravenous; P.O. per oral; hr hour; CL_p plasma clearance; $t_{½}$ terminal half life; $AUC_{0\text{-}inf}$ area under the concentration time curve extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}inf}$/Dose AUC normalized to dose;
C_{max} maximum concentration; C_{max}/Dose C_{max} normalized to dose; T_{max} time to maximum concentration; NA not applicable; NHC N hydroxycytidine; MOV molnupiravir;.
Values represent mean ± standard deviation (n 4).
[a] IV bolus.
[b] Bioavailability was derived from dose normalized plasma exposure to NHC after oral dosing with MOV at different dose levels relative to dosed IV with NHC at 8 mg/kg.

Male and female dogs were also dosed with 80 mg/kg NHC and 100 mg/kg MOV (approximately equivalent molar doses of NHC) by oral gavage to compare resulting plasma exposure to NHC (PK005MK4482). Dosing MOV yielded C_{max} and $AUC_{0\ inf}$ values for NHC in plasma of 152 µM and 548 µM*hr, which were similar to dosing NHC which resulted in a C_{max} and $AUC_{0\ inf}$ of 128 µM and 518 µM*hr for NHC in plasma. The terminal oral $t_{½}$ values of NHC after dosing either NHC or MOV were also similar; 7 and 6.6 hr, respectively.

5.1.2.2.6 Pharmacokinetics in Monkeys

The plasma concentrations of MOV and NHC were determined after single doses of MOV were administered P.O. at 300 and 1000 mg/kg and IV at 100 mg/kg to 4 male and 4 female cynomolgus macaques (PK006MK4482). Overall, exposures in males and females were

similar. After oral dosing, the C_{max} and $AUC_{0\ inf}$ of MOV in plasma were low, <1% compared to NHC. Oral dosing resulted in approximately dose-proportional increases in NHC $AUC_{0\ inf}$ and C_{max} in plasma. After an IV dose with MOV at 100 mg/kg, T_{max} for NHC was 5 min post-dose and the terminal half-life of MOV in plasma was only 0.1 hr, while the terminal t½ of NHC was 11.1 hr [Table 14].

Table 14: Pharmacokinetic Parameters of MOV and NHC in Monkeys Following IV or Oral Administration of MOV

Route of administration	**IV[a]**		**P.O.**			
Dose (mg/kg)	100		300		1000	
Analyte	NHC	MOV	NHC	MOV	NHC	MOV
$t_{½}$ (hr)	11.1 ± 10.1	0.1 ± 0.1	4.4 ± 2.2	0.2 ± 0.3	3.2 ± 1	1.0 ± 0.5
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µM*hr)	246.4 ± 32.6	3.7 ± 1.5	277.6 ± 125.4	0.02 ± 0.03	887.2 ± 365.3	0.41 ± 0.11
$AUC_{0\text{-}inf}$ /Dose (kg*hr/L)	0.81 ± 0.11	0.01 ± 0.00	0.30 ± 0.14	0.00 ± 0.00	0.29 ± 0.12	0.00 ± 0.00
C_{max} (µM)	405.0 ± 50.1	26.3 ± 10.2	91.5 ± 63.6	0.02 ± 0.03	270.1 ± 193.6	0.2 ± 0.16
C_{max} /Dose (kg/L)	1.33 ± 0.16	0.09 ± 0.03	0.10 ± 0.07	0.00 ± 0.00	0.09 ± 0.06	0.00 ± 0.00
T_{max} (hr)	0.083	0.083	1.4 ± 0.7	0.22 ± 0.36	2.5 ± 2.3	0.88 ± 0.73

IV intravenous; P.O. per oral; hr hour; $t_{½}$ terminal half life; $AUC_{0\text{-}inf}$ area under the concentration time curve extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}inf}$/Dose AUC normalized to dose; C_{max} maximum concentration; C_{max}/Dose C_{max} normalized to dose; T_{max} time to maximum concentration; MOV molnupiravir; NHC N hydroxycytidine.
Values represent mean ± standard deviation of combined male and female monkeys (n 8).
[a] IV bolus.

NHC was orally administered at 100 mg/kg to cynomolgus macaques in the fed or fasted state and no significant difference in plasma NHC exposure was observed (PK007MK4482). Four male and 4 female animals were then dosed by oral gavage with 100 mg/kg NHC and 130 mg/kg of MOV which result in approximately equimolar doses of NHC. The NHC plasma $AUC_{0\ inf}$ was approximately 6-fold higher when dosing MOV compared to NHC, suggesting an approximately 6-fold improvement in bioavailable NHC was achieved when administering NHC as the prodrug MOV.

5.1.2.2.7 Pharmacokinetics in Ferrets

The plasma exposure of NHC were determined after single P.O. doses of MOV were administered to ferrets at 4, 20, 128, and 512 mg/kg. NHC reached maximal levels within 1.8 hr post-dose for the 4, 20, and 128 mg/kg dose levels. NHC exhibited dose-proportional increases in C_{max} and $AUC_{0\ inf}$. While the C_{max} and $AUC_{0\ inf}$ at the 512 mg/kg dose increased dose-dependently, it did so less than dose-proportionally [Table 15].

Table 15: Pharmacokinetic Parameters of NHC in Ferrets Following Oral Administration of MOV

Dose (mg/kg)	4	20	128	512
$t_{½}$ (hr)	8.2 ± 1.7	4.7 ± 1.3	5.1 ± 0.8	4.2 ± 0.6
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µM*hr)	13.2 ± 4.8	72.5 ± 32.1	322.4 ± 42.6	791.4 ± 390.7
$AUC_{0\text{-}inf}$ /Dose (kg*hr/L)	1.1 ± 0.4	1.2 ± 0.5	0.8 ± 0.1	0.5 ± 0.3
C_{max} (µM)	3.5 ± 1.5	15.4 ± 1.9	100.1 ± 22.3	209.2 ± 106.0
C_{max} /Dose (kg/L)	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.03	0.3 ± 0.1	0.1 ± 0.1
T_{max} (hr)	1.7 ± 0.6	1.8 ± 1.9	1.7 ± 0.0	2.5 ± 1.0

hr hour; $t_{½}$ terminal half life; $AUC_{0\text{-}inf}$ area under the concentration time curve extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}inf}$/Dose AUC normalized to dose; C_{max} maximum concentration; C_{max}/Dose C_{max} normalized to dose; T_{max} time to maximum concentration; MOV molnupiravir; NHC N hydroxycytidine.
Values represent mean ± standard deviation (n 3).

The concentrations of MOV and NHC in plasma at 4 hr were determined after a single 20 mg/kg oral dose of MOV was administered (PK008MK4482). MOV was not detected in plasma, although the plasma samples were not stabilized to prevent esterase activity during collection, and the levels of NHC were 9.1 µM.

The levels of MOV and NHC in plasma were determined in influenza A/California/07/2009 infected ferrets that were administered a total of 6 oral doses of MOV every 12 hr (BID) at dose levels of 0.8, 2.3, 7, and 21 mg/kg per dose. Plasma was collected 8 hr after the sixth dose at each dose level. Plasma levels of MOV were negligible at any dose, although the plasma samples were not stabilized to prevent esterase activity during collection. The levels of NHC in plasma increased dose-dependently and were 0.015, 0.17, 0.28, and 1.0 µM, for the 0.8, 2.3, 7, or 21 mg/kg dose levels, respectively (PK009MK4482).

5.1.2.3 Distribution, Plasma Protein Binding, and Plasma/Blood Cell Partitioning

5.1.2.3.1 Plasma Protein Binding

The binding of NHC in CD1 mouse, SD rat, beagle dog, cynomolgus monkey, and human plasma to human alpha1-acid glycoprotein and human serum albumin was measured using rapid equilibrium dialysis for 6 hr at 37°C (PK011MK4482). Concentrations of 2, 20, and 100 µM were tested in each matrix. The unbound fraction of NHC was approximately 1 in all matrices and at all concentrations tested. The plasma binding of MOV was not assessed since it is not stable in plasma.

5.1.2.3.2 Tissue Distribution Studies

5.1.2.3.2.1 Tissue Distribution in Mice

Single doses of 64, 190, and 635 mg/kg MOV were orally administered by gavage to CD-1 mice and the concentrations of NHC and NHC-TP in lung, spleen, kidney, liver, heart, and brain tissue were determined (PK001MK4482). NHC and NHC-TP AUC in all tissues increased in an approximately dose-proportional manner. NHC-TP was observed in all tissue types sampled, with the highest exposure (AUC) in spleen followed by lung, and the lowest

was in liver. Pharmacokinetic parameters for NHC and NHC-TP in tissues are summarized in [Table 16].

Table 16: Tissue Distribution of NHC and NHC-TP in Mice

Tissue	Dose mg/kg	Analyte	T_{max} (hr)	C_{max}[a] (ng/g)	$AUC_{0\text{-}last}$[a] (ng*hr/g)	$AUC_{0\text{-}inf}$[a] (ng*hr/g)	$t_{½}$ (hr)
Lung	64	NHC	0.5	9,565	14,205	14,205	1.2
Lung	64	NHC TP	2	898	6,888	7,288	5.5
Lung	190	NHC	0.5	16,248	31,889	31,972	3.1
Lung	190	NHC TP	2	2,076	20,620	22,836	7.0
Lung	635	NHC	0.5	54,781	104,966	105,220	1.9
Lung	635	NHC TP	3	6,938	63,756	67,775	5.6
Brain	64	NHC	0.5	1,281	4,129	4,205	4.4
Brain	64	NHC TP	4	794	7,293	7,572	5.1
Brain	190	NHC	0.5	2,636	10,592	11,001	5.5
Brain	190	NHC TP	2	1,537	15,484	16,717	6.1
Brain	635	NHC	0.5	8,189	31,213	32,314	5.5
Brain	635	NHC TP	4	3,958	43,531	49,511	7.4
Liver	64	NHC	0.5	3,318	3,499	ND	ND
Liver	64	NHC TP	1	1,248	4,143	5,940	16.6
Liver	190	NHC	0.5	622	1,218	ND	ND
Liver	190	NHC TP	2	449	5,990	1,0981	20.7
Liver	635	NHC	0.5	8,658	9,306	9,306	1.1
Liver	635	NHC TP	0.5	7,088	20,166	28,102	16.6
Spleen	64	NHC	0.5	35,249	47,349	47,352	1.4
Spleen	64	NHC TP	2	5,650	49,206	54,612	7.1
Spleen	190	NHC	0.5	77,909	126,424	126,696	3.2
Spleen	190	NHC TP	2	9,129	94,314	97,304	4.8
Spleen	635	NHC	0.5	165,875	320,370	322,052	3.7
Spleen	635	NHC TP	2	24,129	297,284	310,401	5.4
Kidney	64	NHC	0.5	9,539	10,732	1,0732	1.0
Kidney	64	NHC TP	1	1,048	4,243	4,792	8.5
Kidney	190	NHC	0.5	25,601	31,983	31,990	3.7
Kidney	190	NHC TP	1	1,892	8,126	9,559	9.9
Kidney	635	NHC	0.5	92,075	126,033	126,292	3.4
Kidney	635	NHC TP	1	4,393	26,605	28,901	6.7
Heart	64	NHC	0.5	8,632	11,380	11,380	1.8
Heart	64	NHC TP	1	1,098	6,489	6,639	4.3
Heart	190	NHC	0.5	15,372	28,462	28,462	2.0
Heart	190	NHC TP	2.0	1,348	12,728	13,577	5.8
Heart	635	NHC	0.5	58,117	91,168	91,790	3.9
Heart	635	NHC TP	3	4,043	40,032	44,474	7.0

$AUC_{0\text{-}inf}$ area under the concentration time curve extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$ area under the concentration time curve from time zero to the last quantifiable concentration ; C_{max} maximum concentration; hr hour; T_{max} time of maximum concentration; $t_{½}$ terminal half life; ND not determined; NHC N hydroxycytidine;
NHC TP N hydroxycytidine 5' triphosphate.
Values represent mean (n 3).
[a] Data were recalculated by multiplying molar unit concentrations from the study report by molecular weight of analyte.
Molecular weight: NHC 259.22; NHC TP 499.15.

5.1.2.3.2.2 Tissue Distribution in Rats

Single Dose:

A single dose of 320 mg/kg MOV was orally administered by gavage to SD rats and the concentrations of MOV, NHC, and NHC-TP in lung, spleen, kidney, liver, heart, and brain tissue were determined (PK012MK4482). MOV was not observed in kidney or brain and was only observed at low levels near the limit of detection in other tissues. NHC-TP was observed in all tissue types sampled, with the highest exposure (AUC) in lung and spleen, and the lowest was in liver. Pharmacokinetic parameters for NHC and NHC-TP in tissues are summarized in [Table 17].

Table 17: Tissue Distribution of NHC and NHC-TP in Rats

Tissue	Dose mg/kg	Analyte	T_{max} (hr)	C_{max} [a] (ng/g)	$AUC_{0\text{-}last}$ [a] (ng*hr/g)	$AUC_{0\text{-}inf}$ [a] (ng*hr/g)	$t_{½}$ (hr)
Lung	320	NHC	2	42,953	253,388	254,839	3.4
Lung	320	NHC TP	4	19,517	237,795	243,336	4.3
Brain	320	NHC	2	9,747	96,274	99,774	5.1
Brain	320	NHC TP	6	4,467	69,332	81,561	7.8
Liver	320	NHC	1	22,889	51,222	51,274	2.8
Liver	320	NHC TP	1	1,497	20,066	22,412	7.4
Spleen	320	NHC	2	84,065	533,890	535,549	3.0
Spleen	320	NHC TP	4	18,818	204,152	207,147	3.8
Kidney	320	NHC	2	44,638	218,834	219,041	2.5
Kidney	320	NHC TP	2	4,467	33,643	34,042	3.9
Heart	320	NHC	1	48,267	228,347	228,684	2.7
Heart	320	NHC TP	4	4,442	50,364	51,163	4.0

$AUC_{0\text{-}inf}$ area under the concentration time curve extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$ area under the concentration time curve from time zero to the last quantifiable concentration; C_{max} maximum concentration; hr hour; T_{max} time of maximum concentration; $t_{½}$ terminal half life; NHC N hydroxycytidine; NHC TP N hydroxycytidine 5' triphosphate.
Values represent mean (n 3).
[a] Data were recalculated by multiplying molar unit concentrations from the study report by molecular weight of analyte.
Molecular weight: NHC 259.22; NHC TP 499.15.

Male SD rats received a single oral gavage dose of 50, 150, or 500 mg/kg of MOV. Bone marrow tissue was collected from dosed rats at 3 and 24 hr post-dose. Tissue levels of MOV, NHC, and NHC-TP were determined by LC-MS/MS (PK073MK4482).

MOV was below the quantitation limit of detection in all samples. At 3 hr post-dose, the levels of NHC and NHC-TP in bone marrow ranged from 3 to 36 µg/g for NHC and 2 to 15 µg/g for NHC-TP with concentrations that were approximately dose-proportional. At 24 hr post-dose, the levels of NHC decreased significantly (>100-fold) and were only detectable in the highest dose group. NHC-TP concentrations at 24 hr also decreased 20 to 30-fold compared to the 3-hr levels in all dose groups and remained dose-dependent [Table 18].

Table 18: Rat Bone Marrow Concentrations of MOV, NHC, and NHC-TP after a Single Oral Dose of MOV

Time Post-Dose (hr)	Dose Level (mg/kg)	Concentrations in Bone Marrow (µg/g)		
		MOV	NHC	NHC-TP
3	50	BQL	2.85	1.92
	150	BQL	7.57	4.71
	500	BQL	36.39	15.12
24	50	BQL	BQL	0.09
	150	BQL	BQL	0.15
	500	BQL	0.25	0.50

BQL below quantitation limit; hr hour; MOV molnupiravir; NHC N hydroxycytidine; NHC TP N hydroxycytidine 5' triphosphate.
Data shown as mean (n 3).

7-Day Repeat Dose:

MOV was orally administered by gavage to rats once daily at doses of 200, 700, and 2000 mg/kg/day for seven consecutive days, and the concentrations of MOV, NHC, and NHC-TP in liver, heart, brain, kidney, lung, and spleen tissue at 2, 4, and 24 hr after the 1st and last (7th) dose were determined (PK067MK4482). MOV was not detectable or was near the limit of quantitation in all tissues and at all time points tested with the two lower doses. At 2000 mg/kg/day, MOV was generally ≤1% of the NHC levels present in tissues. NHC-TP exposure was approximately dose-dependent in all organs, with no meaningful accumulation after multiple doses, except in the liver at 2000 mg/kg/day there was approximately 4-fold accumulation. The tissue concentrations of NHC and NHC-TP at the lowest dose of 200 mg/kg are summarized in [Table 19].

Table 19: Tissue Distribution of NHC and NHC-TP in Rats After a Single P.O. or 7 QD P.O. Doses of MOV at 200 mg/kg

Tissue	Analyte	Day 1[a]			Day7[a]		
		2 hr (ng/g)	4 hr (ng/g)	24 hr (ng/g)	2 hr (ng/g)	4 hr (ng/g)	24 hr (ng/g)
Liver	NHC	2,670 ± 2,411	1,115 ± 752	5 ± 13	2,463 ± 1529	881 ± 830	44 ± 10
Liver	NHC TP	2,046 ± 1,597	1,198 ± 898	399 ± 384	1,098 ± 215	948 ± 494	200 ± 25
Heart	NHC	15,087 ± 5,521	29,162 ± 26,026	0.0 ± 0.0	16,694 ± 7,958	4,588 ± 4,718	158 ± 93
Heart	NHC TP	2,246 ± 749	10,881 ± 12,678	50 ± 15	1,398 ± 449	749 ± 185	80 ± 30
Brain	NHC	10,680 ± 1,555	6,688 ± 1,944	441 ± 114	8,969 ± 881	4,148 ± 1,970	311 ± 161
Brain	NHC TP	1,797 ± 120	2,047 ± 1,048	384 ± 120	998 ± 364	699 ± 324	849 ± 454
Kidney	NHC	21,904 ± 21,126	5,521 ± 4,355	65 ± 49	17,705 ± 13,065	5,599 ± 5,703	174 ± 135
Kidney	NHC TP	1,897 ± 3,244	649 ± 454	95 ± 15	1,098 ± 649	699 ± 499	998 ± 309
Lung	NHC	18,223 ± 16,046	5,651 ± 3,759	132 ± 93	13,765 ± 5,262	8,295 ± 5,521	122 ± 26
Lung	NHC TP	1,448 ± 599	3,394 ± 2,246	120 ± 105	1,248 ± 549	1,048 ± 399	324 ± 160
Spleen	NHC	100,189 ± 64,805	29,603 ± 17,679	518 ± 467	98,789 ± 12,909	49,978 ± 24,937	1,037 ± 467
Spleen	NHC TP	3,294 ± 1,248	3,843 ± 1,148	250 ± 205	2,396 ± 309	1,597 ± 799	270 ± 105

hr hour, NHC N hydroxycytidine; MOV molnupiravir; NHC TP N hydroxycytidine 5' triphosphate; P.O. per oral; QD once a day.
Values represent mean ± standard deviation (n 4, two male and two female rats).
MOV was administered once daily by oral gavage to male and female rats for seven days at doses of 200 mg/kg/day. Liver, heart, brain, kidney, liver, lung, and spleen samples were collected from 2 rats/sex at 2, 4, and 24 hr after the 1st and last (7th) dose.
[a] Data were recalculated by multiplying molar unit concentrations from the study report by molecular weight of analyte.
Molecular weight: NHC 259.22; NHC TP 499.15.

5.1.2.3.2.3 Tissue Distribution in Dogs

Single Dose:

A single dose of 100 mg/kg MOV was orally administered to dogs, and the concentrations of MOV, NHC, and NHC-TP in brain (olfactory bulb), brain (limbic system), spleen, lung, kidney, liver, and heart tissue at 3 hr and 24 hr post-dose were determined (PK068MK4482). MOV was observed only in kidney at 3 hr post-dose at a relatively low level. NHC-TP was observed in all tissue types sampled, with the highest exposure in spleen and lowest in brain. The concentrations of MOV, NHC, and NHC-TP are summarized in [Table 20].

Table 20: Tissue Distribution of MOV, NHC and NHC-TP in Dogs

Tissue	Analyte	3 hr (ng/g)	24 hr (ng/g)
Brain Olfactory bulb	NHC	3,681 ± 78	596 ± 259
Brain Olfactory bulb	NHC TP	299 ± 299	449 ± 349
Brain Olfactory bulb	MOV	BQL	BQL
Brain Limbic system	NHC	1,063 ± 648	285 ± 233
Brain Limbic system	NHC TP	100 ± 50	100 ± 100
Brain Limbic system	MOV	BQL	BQL
Spleen	NHC	12,805 ± 1,400	907 ± 26
Spleen	NHC TP	31,097 ± 4,243	18,768 ± 5,291
Spleen	MOV	BQL	BQL
Lung	NHC	19,753 ± 3,785	3,188 ± 1,452
Lung	NHC TP	2,396 ± 2,845	2,546 ± 1,298
Lung	MOV	BQL	BQL
Kidney	NHC	38,028 ± 8,373	544 ± 207
Kidney	NHC TP	2,146 ± 250	299 ± 50
Kidney	MOV	263 ± 66	BQL
Liver	NHC	15,009 ± 4,925	213 ± 26
Liver	NHC TP	4,368 ± 799	449 ± 80
Liver	MOV	BQL	BQL
Heart	NHC	14,983 ± 959	363 ± 130
Heart	NHC TP	5,890 ± 649	1,448 ± 299
Heart	MOV	BQL	BQL

hr hour; BQL below the quantifiable limit; MOV molnupiravir; NHC N hydroxycytidine; NHC TP N hydroxycytidine 5' triphosphate.
Values represent mean or mean ± standard deviation (n 2).
Data were recalculated by multiplying molar unit concentrations from study report by molecular weight of analyte.
Molecular weight: NHC 259.22; NHC TP 499.157.

7-Day Repeat Dose:

MOV was administered orally to male and female dogs once daily up to seven days at doses of 100, 300, and 1000 mg/kg/day and the concentrations of MOV, NHC, and NHC-TP in brain (olfactory bulb), brain (limbic system), spleen, lung, kidney, liver, and heart tissue were determined (PK066MK4482). Tissue samples were collected 24 hr after the 7th oral dose at 100 mg/kg/day, 27-28 hr after the 6th oral dose at 300 mg/kg/day (unscheduled termination due to toxicity), and 28-30 hr after the 3rd oral dose at 1000 mg/kg/day (unscheduled termination due to toxicity). MOV exposure was negligible in all tissues. NHC-TP was observed in all tissue types sampled, with the highest level in spleen and lung, and lowest in brain. The tissue concentrations of NHC and NHC-TP are summarized in [Table 21].

Table 21: Tissue Distribution of NHC and NHC-TP in Dogs After Repeated QD P.O. Dose of MOV at 100, 300, and 1000 mg/kg/day

Tissue	Analyte	100 mg/kg/day	300 mg/kg/day	1000 mg/kg/day
		24 hr (ng/g)[a]	27-28 hr (ng/g)[b]	28-30 hr (ng/g)[c]
Brain (Limbic system)	NHC	778 ± 337	1,115± 285	3137± 778
Brain (Limbic system)	NHC TP	1,048 ± 329	2,146 ± 1,448	5,740 ± 2,496
Brain (Olfactory Bulb)	NHC	1,659 ± 1,011	1,970 ± 156	5,055 ± 5,5065
Brain (Olfactory Bulb)	NHC TP	4,143 ± 5,990	2,246 ± 1,348	6,639 ± 2,645
Spleen	NHC	2.152 ± 441	8,528 ± 6,118	13,946 ± 6,947
Spleen	NHC TP	101,178 ± 12,628	175,401 ± 60,996	177,548 ± 61,645
Lung	NHC	7,880 ± 6,792	28,670 ± 30,199	25,404 ± 24,133
Lung	NHC TP	14,376 ± 13,078	108,166 ± 58,151	96,685 ± 46,471
Kidney	NHC	1,037 ± 622	2,644 ± 2,100	2,696 ± 907
Kidney	NHC TP	4,892 ± 2,296	33,992 ± 42,528	20,765 ± 18,219
Liver	NHC	1,711 ± 1,270	1,011 ± 830	1,866 ± 907
Liver	NHC TP	13,926 ± 7,288	14,425 ± 10,233	35,240 ± 4,293
Heart	NHC	1,892 ± 855	2,385 ± 2,437	3,629 ± 2,696
Heart	NHC TP	8,036 ± 1,547	10,482 ± 7,787	24,059 ± 14,026

hr hour, NHC N hydroxycytidine; NHC TP N hydroxycytidine 5' triphosphate; P.O. per oral; QD once a day.
Values represent mean ± standard deviation (n 4, two male and two female dogs).
Data were recalculated by multiplying molar unit concentrations from the study report by molecular weight of analyte.
Molecular weight: NHC 259.22; NHC TP 499.15.
[a] MOV was administered once daily by oral gavage to male and female dogs for seven days at doses of 100 mg/kg/day. Brain (olfactory bulb), brain (limbic system), spleen, lung, kidney, and heart tissues were collected 24 hours after the 7th oral dose at 100 mg/kg/day at the end of the study.
[b] Tissues were collected at 27 28 hr after the 6th oral dose at 300 mg/kg/day (unscheduled termination due to toxicity).
[c] Tissues were collected at 28 30 hr after the 3rd oral dose at 1000 mg/kg/day (unscheduled termination due to toxicity).

5.1.2.3.2.4 Tissue Distribution in Monkeys

An IV dose of 100 mg/kg MOV was administered to cynomolgus macaques (4 males and 4 females) and concentrations of NHC and NHC-TP in brain (olfactory bulb), brain (limbic system), spleen, lung, kidney, liver, and heart tissue were determined (PK013MK4482). Tissue samples were collected at 2 and 12 hr post-dose from two monkeys per gender per time point. MOV was not detected in any tissue. NHC and NHC-TP were present in all tissues and there were no meaningful differences in exposure between male and female. The highest concentrations of NHC-TP were in spleen and then lung at 12-hr post dose, while brain had the lowest levels. The tissue concentrations of NHC and NHC-TP are summarized in [Table 22].

Table 22: Tissue Distribution of NHC and NHC-TP in Monkeys

Tissue	NHC (ng/g)		NHC-TP (ng/g)	
	2hr	**12hr**	**2hr**	**12hr**
Brain (Olfactory Bulb)	2,748 ± 1,452	223 ± 16	230 ± 130	235 ± 115
Brain (Limbic System)	2,514 ± 752	220 ± 93	285 ± 90	165 ± 145
Spleen	22,630 ± 5,495	3,707 ± 1,892	7,288 ± 3,744	11,281 ± 13,976
Lung	10,758 ± 5,470	6,558 ± 9,099	599 ± 70	898 ± 948
Kidney	1,037 ± 441	49 ± 31	499 ± 130	389 ± 260
Liver	2,592 ± 907	236 ± 259	599 ± 270	749 ± 649
Heart	1,115 ± 415	122 ± 8	549 ± 314	280 ± 115

hr hour; NHC N hydroxycytidine; NHC TP N hydroxycytidine 5' triphosphate.
Values represent mean or mean ± standard deviation (n=4).
Data were recalculated by multiplying molar unit concentrations from the study report by molecular weight of analyte.
Molecular weight: NHC 259.22; NHC TP 499.15.

5.1.2.3.2.5 Tissue Distribution in Ferrets

A single dose of 20 mg/kg MOV was orally administered to ferrets and the concentrations of MOV, NHC, and NHC-TP in brain, spleen, heart, lung, kidney, and liver tissue (4 hr post-dose) were determined (PK008MK4482). MOV was not detected in any tissue except the kidney where it was low. NHC-TP levels were highest in the spleen followed by lung, and lowest in brain. The tissue concentrations of NHC and NHC-TP are summarized in [Table 23].

Table 23: Tissue Distribution of MOV, NHC and NHC-TP in Ferrets

Tissue	NHC (ng/g)	NHC-TP (ng/g)	MOV (ng/g)
Lung	2,566 ± 493	6,988 ± 749	BQL
Heart	1,503 ± 493	1,448 ± 250	BQL
Liver	467 ± 311	3,544 ± 3,244	BQL
Spleen	4,173 ± 1,374	10,782 ± 2,096	BQL
Kidney	1,089 ± 907	749 ± 150	13 ± 13
Brain	518 ± 137	499 ± 100	BQL

BQL below the quantifiable limit; MOV molnupiravir; NHC N hydroxycytidine; NHC TP N hydroxycytidine 5' triphosphate.
Values represent mean ± standard deviation (n 3).
Data were recalculated by multiplying molar unit concentrations from the study report by molecular weight of analyte.
Molecular weight: MOV 329.31; NHC 259.22; NHC TP 499.15.

A single dose of 128 mg/kg MOV was orally administered to ferrets, and the concentrations of NHC and NHC-TP in brain, spleen, heart, lung, kidney, and liver tissue at 3 and 12 hr post-dose (one animal collected at 10 hr) were determined. NHC-TP was observed in all tissue types sampled throughout the study, with the highest exposure in spleen and the lowest in brain. The concentrations of NHC and NHC-TP are summarized in [Table 24].

Table 24: Tissue Distribution of NHC and NHC-TP in Ferrets

Collection Time (number of animals)	Analyte	Lung (ng/g)	Heart (ng/g)	Liver (ng/g)	Spleen (ng/g)	Kidney (ng/g)	Brain (ng/g)
3 hr (3)[a]	NHC	22,967 ± 7,077	19,079 ± 9,462	14,853 ± 10,084	16,175 ± 6,895	24,807 ± 13,765	3,914 ± 1,970
10 hr (1)[b]	NHC	6,662	441	544	4,588	1,581	622
12 hr (2)[c]	NHC	2,774 ± 166	337 ± 21	337 ± 16	959 ± 65	493 ± 47	153 ± 54
3 hr (3)[a]	NHC TP	4,393 ± 1,098	8,585 ± 2,146	6,439 ± 6,489	39,583 ± 14,775	4,043 ± 2,296	2,096 ± 1,148
10 hr (1)[b]	NHC TP	2,895	2,695	898	16,372	649	105
12 hr (2)[c]	NHC TP	1,597 ± 364	1,298 ± 225	394 ± 80	12,279 ± 1,098	599 ± 5	80 ± 45

hr hour; NHC N hydroxycytidine; NHC TP N hydroxycytidine 5' triphosphate.
Data were recalculated by multiplying molar unit concentrations from the study report by molecular weight of analyte.
Molecular weight: NHC 259.22; NHC TP 499.15.
[a] Values represent mean or mean ± standard deviation (n 3).
[b] One animal was sacrificed 10 hr post dose instead of the intended 12 hr post dose.
[c] Values represent mean or mean ± standard error (n 2).

5.1.2.4 Metabolism

5.1.2.4.1 *In Vitro* Metabolism

5.1.2.4.1.1 Metabolic Stability of NHC and MOV

The stability of MOV was assessed in plasma and liver microsomes from mouse, rat, dog, monkey, and humans. The stability of MOV (1 µM) in mouse, rat, and monkey plasma is relatively short (all $t_{1/2} \leq 0.4$ hours), while the stability is longer in human and dog plasma ($t_{1/2}$ 1.05 to 3.2 hr). MOV was relatively unstable in mouse, rat, dog, and monkey liver microsomes ($t_{1/2}$ 0.02 - 0.08 hr) while more stable in human liver microsomes ($t_{1/2}$ 1.2 hr) [Table 25].

Table 25: Metabolic Stability of MOV in Plasma and Liver Microsomes

	Plasma Stability	LM Stability
Species	**$t_{1/2}$ (hr)**	**$t_{1/2}$ (hr)**
Mouse	0.017	0.033
Rat	0.033	0.083
Dog	3.2	0.017
Monkey	0.40	0.017
Human	1.05	1.22

hr hour; LM liver microsomes; t½ terminal half life.

MOV was stable in simulated gastric and intestinal fluids as well as in buffered saline with 10% fetal bovine serum ($t_{1/2}$ >24 hr). NHC was stable when incubated with plasma, whole blood, liver microsomes, and liver S9 extracts and intestinal microsomes from mouse, rat, dog, monkey, and human ($t_{1/2}$ all ≥3 hr) as shown below [Table 26].

Table 26: Metabolic Stability of NHC in Plasma, Whole Blood, Liver S9, and Liver and Intestinal Microsomes[a]

Medium	Plasma	Whole Blood[b]	Liver Microsomes	Liver S9	Intestinal Microsomes[b]
Species	**t½ (hr)**	**t½ (hr)**	**t½ (hr)**	**t½ (hr)**	**t½ (hr)**
Mouse		>24	>24		>24
Rat	17		>24	>24	
Dog	>24			>24	
Monkey	6.5	3	>24	>24	>24
Human	10	7	>24	20	>24

hr hour; NHC N hydroxycytidine; - = not available; t½ = terminal half-life.
[a] NHC was tested at 4 µM in plasma, liver microsomes and liver S9, 4.24 µM in whole blood, and 3 µM in intestinal microsomes.
[b] Stability was determined using $^{13}C_5$-NHC ($^{13}C_5$-labeled version of NHC).

5.1.2.4.2 Uptake and Anabolism of NHC in Tissue Culture and Primary Cells

MOV and/or NHC are taken up by all tissue culture cells tested and converted to the pharmacologically active NHC-TP. Intracellular NHC-TP levels are generally concentration-dependent, with C_{max} levels ~160-2600 pmol/10^6 in various cell lines cells (at 10-20 µM dose in culture media). NCH-TP reaches T_{max} between 1 and 24 hr depending on the cell line and concentration tested [Table 27].

Table 27: NHC and MOV Uptake and Anabolism to NHC-TP by Cells in Tissue Culture

Cell Line	Drug Incubated	Concentration	Analyte	C_{max} (pmol/10^6 cells) Mean ± SD	T_{max} (hr)
A549	NHC	1 µM	NHC	67.0 ± 5.5	6
A549	NHC	1 µM	NHC-TP	186.8 ± 27.6	24
A549	NHC	10 µM	NHC	571.9 ± 354.1	6
A549	NHC	10 µM	NHC-TP	1866.5 ± 75.0	24
A549	NHC	100 µM	NHC	13215.9 ± 4067.1	6
A549	NHC	100 µM	NHC-TP	9766.6 ± 410.0	6
BEAS-2B	NHC	20 µM	NHC	36.6 ± 8.2	16
BEAS-2B	NHC	20 µM	NHC-TP	2062.6 ± 221.8	24
CEM	NHC	1 µM	NHC	BQL	NA
CEM	NHC	1 µM	NHC-TP	18.8 ± 8.2	3
CEM	NHC	10 µM	NHC	BQL	NA
CEM	NHC	10 µM	NHC-TP	158.4 ± 14.5	1
CEM	NHC	100 µM	NHC	9.5 ± 1.9	24
CEM	NHC	100 µM	NHC-TP	951.6 ±249.2	3
CEM	MOV	20 µM	MOV	5.4 ± 1.2	4
CEM	MOV	20 µM	NHC	0.3 ± 0.05	3
CEM	MOV	20 µM	NHC-TP	171.3 ± 7.0	24
HepG2	NHC	20 µM	NHC	24.1 ± 1.0	6
HepG2	NHC	20 µM	NHC-TP	732.7 ± 2.9	6
HepG2	MOV	20 µM	MOV	18.9 ± 2.2	3
HepG2	MOV	20 µM	NHC	13.4 ± 0.6	16
HepG2	MOV	20 µM	NHC-TP	470.3 ± 14.1	24
Huh7	NHC	20 µM	NHC	133.9 ± 115.5	3
Huh7	NHC	20 µM	NHC-TP	2623.5 ± 487.0	6
Huh7	MOV	20 µM	MOV	77.5 ± 73.8	2
Huh7	MOV	20 µM	NHC	29 ± 1.7	24
Huh7	MOV	20 µM	NHC-TP	1113.3 ± 44.1	24
PC-3	NHC	20 µM	NHC	33.3 ± 7.7	6
PC-3	NHC	20 µM	NHC-TP	819.5 ± 16.8	6
Vero	NHC	1 µM	NHC	27.1 ± 11.4	1
Vero	NHC	1 µM	NHC-TP	240.2 ± 90.9	24
Vero	NHC	10 µM	NHC	248.2 ± 51.6	6
Vero	NHC	10 µM	NHC-TP	1629.4 ± 221.0	24
Vero	NHC	100 µM	NHC	3774.1 ± 1312.1	24
Vero	NHC	100 µM	NHC-TP	5105.3 ± 933.3	6

BQL = Below quantitation level; C_{max} = maximum concentration; NA = Not applicable; NHC = N-hydroxycytidine; NHC-TP = N-hydroxycytidine-5′-triphosphate; T_{max} = time of maximum concentration; SD = standard deviation.

NHC is also taken up and metabolized to NHC-TP by primary cells [Table 28]. Stable labeled $^{13}C_5$-NHC was utilized to quantify the amount of NHC converted to anabolites in the pyrimidine nucleotide phosphorylation pathway. NHC-TP reached high levels within 1-6 hr. Concentrations of NHC-TP in primary lung cells were significantly higher than in primary hepatocytes. The intracellular stability ($t_{½}$) of NHC-TP was 4-5 hr in human astrocytes and hBTEC, and it was significantly less (0.4-1.1 hr) in primary hepatocytes [Table 29].

Table 28: NHC Uptake and Anabolism to NHC-TP by Primary Cells

Cell Line	Drug Incubated	Conc.	Analyte	C_{max} (pmol/10^6 cells) Mean ± SD	T_{max} (hr)
Normal Human Astrocytes	^{13}C5-NHC	20 µM	$^{13}C_5$-NHC	74.44 ± 23.26	6
			$^{13}C_5$-Uridine	BQL	NA
			$^{13}C_5$-Cytidine	BQL	NA
			$^{13}C_5$-UTP	9.43 ± 0.29	6
			$^{13}C_5$-CTP	21.61 ± 0.95	6
			$^{13}C_5$-NHC-TP	1673.28 ± 63.78	6
Primary hBTEC	NHC	20 µM	NHC	45.3 ± 7.91	4
			NHC-TP	2072.1 ± 327.4	6
Primary hBTEC	NHC	20 µM	NHC	92.69 ± 15.0	4
			NHC-TP	4632.9 ± 285.2	4
Primary Human Hepatocytes	NHC	20 µM	NHC	20.4 ± 0.9	24
			NHC-TP	276 ± 72	4
Primary Human Hepatocytes	^{13}C5-NHC	20 µM	$^{13}C_5$-NHC	84.5 ± 35.92	1
			$^{13}C_5$-Uridine	BQL	NA
			$^{13}C_5$-Cytidine	BQL	NA
			$^{13}C_5$`-UTP	106.41 ± 7.09	6
			$^{13}C_5$-CTP	105.6 ± 7.06	6
			$^{13}C_5$-NHC-TP	118.39 ± 4.13	6
Primary Monkey Hepatocytes	NHC	20 µM	NHC	18.9 ± 8.7	2
			NHC-TP	267 ± 36	1
Primary Monkey Hepatocytes	^{13}C5-NHC	20 µM	$^{13}C_5$-NHC	26.9 ± 4.51	1
			$^{13}C_5$-Uridine	BQL	NA
			$^{13}C_5$-Cytidine	BQL	NA
			$^{13}C_5$-UTP	54.92 ± 0.58	6
			$^{13}C_5$-CTP	655.74 ± 22.10	6
			$^{13}C_5$- NHC-TP	578.23 ± 7.5	3
Primary Mouse Hepatocytes	NHC	20 µM	NHC	129 ± 3	24
			NHC-TP	33 ± 11.7	2

Cell Line	Drug Incubated	Conc.	Analyte	C_{max} (pmol/10^6 cells) Mean ± SD	T_{max} (hr)
Primary Mouse Hepatocytes	^{13}C5-NHC	20 µM	^{13}C5-NHC	20.48 ± 4.03	6
		20 µM	^{13}C5-Uridine	BQL	NA
		20 µM	^{13}C5-Cytidine	2.7 ± 0.7	6
		20 µM	^{13}C5-UTP	90.18 ± 13.36	3
		20 µM	^{13}C5-CTP	706.48 ± 58.65	3
		20 µM	^{13}C5-NHC-TP	17.51 ± 2.74	6

BQL = below quantitation level; C_{max} = maximum concentration; Conc. = Concentration; NA = Not applicable; NHC = N-hydroxycytidine; NHC-TP = N-hydroxycytidine-5′-triphosphate; T_{max} = time of maximum concentration; SD = standard deviation.

Table 29: Metabolism of NHC and NHC-TP in Primary Cells after Drug Withdrawal (Washout)

Cell Type	Drug Incubated	Analyte	$t_{1/2}$ (hr)
Normal Human Astrocytes	^{13}C5-NHC	^{13}C5- NHC	0.3
Normal Human Astrocytes	^{13}C5-NHC	^{13}C5-NHC-TP	4.6
Primary hBTEC	NHC	NHC	0.2
Primary hBTEC	NHC	NHC-TP	4.9
Primary Human Hepatocytes	^{13}C5-NHC	^{13}C5-NHC	0.2
Primary Human Hepatocytes	^{13}C5-NHC	^{13}C5-NHC-TP	1.1
Primary Monkey Hepatocytes	^{13}C5-NHC	^{13}C5-NHC	0.5
Primary Monkey Hepatocytes	^{13}C5-NHC	^{13}C5-NHC-TP	0.7
Primary Mouse Hepatocytes	^{13}C5-NHC	^{13}C5-NHC	BQL[a]
Primary Mouse Hepatocytes	^{13}C5-NHC	^{13}C5-NHC-TP	0.4

BQL below quantitation level; C_{max} maximum concentration; NHC N hydroxycytidine; NHC TP N hydroxycytidine 5′ triphosphate; $t_{1/2}$ terminal half life.
[a]BQL at first timepoint (0.5 hr) after drug withdrawal.

5.1.2.4.3 In Vitro Metabolism in Hepatocytes

The in vitro metabolism of [^{14}C]MOV (10 µM) was studied in pooled cryopreserved hepatocytes from male SD rats, male beagle dogs, male cynomolgus monkey, and humans (mix of genders) (PK082MK4482) [Table 30]. After a 2-hour incubation, [^{14}C]MOV was extensively metabolized in hepatocytes, and its metabolic profiles were qualitatively similar across all species. Hydrolysis to NHC was the major route of metabolism in hepatocyte incubations, and accounted for 56, 73, 86, and 71% of the radioactivity in rat, dog, monkey, and human hepatocytes, respectively. Uridine was also a major metabolite detected in human hepatocytes and accounted for 26% of the radioactivity. Cytidine was a major metabolite detected in rat hepatocytes and accounted for 37% of the radioactivity. Minor metabolites (<10% of the radioactivity) detected in incubations from all species were cytidine-

monophosphate (except in rat) and uridine-monophosphate. Under the conditions tested and current LC-MS/MS method, NHC-TP was not observed following incubation of [^{14}C]MOV in hepatocyte suspensions. All metabolites observed in human hepatocyte incubations were also detected in the nonclinical species. The proposed structures of the metabolites identified in hepatocytes are presented in [Figure 9].

Table 30: Summary of Metabolites of [^{14}C]MOV Detected in Hepatocyte

Percent of Radioactivity of Prominent Metabolites Detected in Hepatocytes				
Metabolite	Rat	Dog	Monkey	Human
MOV	-	-	-	-
NHC	55.8	73.0	85.8	70.5
Cytidine	36.8	4.1	-	-
Uridine	3.1	2.8	6.0	26.1
Cytidine-MP	-	9.7	3.2	2.4
Uridine -MP	2.2	9.1	4.5	1.0
Unknown	-	1.3	-	-

MOV molnupiravir; NHC N hydroxycytidine; MP monophosphate; Not detected.
Values represent n 1 incubation

5.1.2.4.4 In Vivo Metabolism

The in vivo metabolism of MOV was studied in male BDC Wistar Han rats and male intact beagle dogs following oral administration of [^{14}C]MOV formulated as a solution in 1% methylcellulose at 30 mg/kg (PK083MK4482) [Table 31]. A semi-quantitative analysis was also conducted with pooled human urine samples from human healthy subjects treated with multiple oral doses of 100 mg BID or 800 mg BID MOV. The proposed structures of the metabolites identified in excreta and plasma from nonclinical species or human are presented in [Figure 9].

5.1.2.4.5 Rats

Following oral administration of [^{14}C]MOV to BDC rats at 30 mg/kg, the total recovery of administered dose was 67% over the period of 72 hr, with 0.2, 5.5, and 6.8% of the dose recovered in bile, urine, and feces, respectively. The majority of the dose was retained in the body, with 54% of the dose recovered from the animal carcasses. The low recovery in feces (6.8%) indicates MOV-related radioactivity was well absorbed in rats, likely >90%. Given the short t1/2 of NHC in rat plasma when dosing MOV, as well as the low levels of NHC and NHC-TP in tissues observed after 24 hr in a single dose distribution study, the retained radioactivity in the carcass suggests that the majority of the dose was ultimately metabolized to pyrimidine metabolites (uridine, cytidine, etc.) as was observed *in vitro* which then mix with the endogenous pyrimidine pool. Metabolite profiling analysis of excreta showed that the major radioactive components detected in urine were the metabolites of uridine, uracil and 3-ureidopropionic acid, were the major metabolites in urine (1.4 and 1.8% of the dose, respectively), along with relatively small amounts of cytidine, NHC, a glucuronidation metabolite of NHC and a methylation metabolite of NHC (each <1% of the dose). Uracil was also the major radioactive component in feces (4.6% of the dose), along with a small amount of 3-ureidopropionic acid (<1% of the dose) and an unknown metabolite (1.4% of the dose).

Cytidine, uridine and 3-ureidopropionic acid were the major drug-related components in rat plasma (53, 21 and 14% of the radioactivity), with small amounts of uracil and NHC (each <10% of radioactivity) [Table 31].

The presence of [^{14}C]-labeled uracil and 3-ureidopropionic acid in rats suggests that an unknown amount of the [^{14}C]MOV dose in this study was ultimately released as [14C]-labeled CO_2 as this is a known pathway of endogenous uracil metabolism in vivo [Ref. 4.3: 05Q3MZ].

5.1.2.4.6 Dogs

Following oral administration of [^{14}C]MOV to intact dogs at 30 mg/kg, the total recovery of radioactivity in excreta (urine and feces) and cage wash was only 9.9% of the administered dose within 96 hr post-dose, with 9% of the dose recovered in urine, and 0.5% and 0.4% of the dose recovered in feces and cage wash, respectively. The low recovery in feces (0.5%) indicates MOV-related radioactivity was well absorbed in dogs, likely >90%. Given the short t1/2 of NHC in dog plasma when dosing MOV, as well as the low levels of NHC and NHC-TP in tissues observed after 24 hr in a single dose distribution study, the low recovery suggests that the majority of the dose was retained in the body as a result of ultimately being metabolized to pyrimidine metabolites (uridine, cytidine, etc.) as was observed in vitro [Table 31] which then enter the endogenous pyrimidine pool. Metabolite profiling analysis of dog urine showed that NHC was the major metabolite in urine (8% of the dose). A relatively small amount of 3-ureidopropionic acid was also detected (<1% of the dose), along with a small amount of an unknown metabolite (<1% of the dose). Similarly, NHC was the major circulating component in dog plasma at 2-hour post-dose (96% of the radioactivity) with a small amount of cytidine and a trace amount of MOV also detected [Table 31].

The presence of [^{14}C]-labeled 3-ureidopropionic acid in dogs suggests that some unknown amount of the [^{14}C]MOV dose in these studies was ultimately released as [^{14}C]-labeled CO_2, as this is a known pathway of endogenous uracil metabolism in vivo [Ref. 4.3: 05Q3MZ].

5.1.2.4.7 Human

A semi-quantitative analysis was conducted with pooled human urine samples (0-12 hr samples, Day 1) from human healthy subjects treated with multiple oral doses of 100 mg BID or 800 mg BID MOV (P004)(PK086MK4482). NHC, cytidine, uridine, and NHC-glucuronide were all detected in urine from both dose groups with concentrations that increased in an approximate dose-dependent manner. The levels of NHC and NHC-glucuronide in urine increased approximately 18- and 13-fold, respectively, in the 800 mg BID dose group compared to the 100-mg BID dose group. Uridine increased approximately 6-fold in the 800 mg BID dose, and while the fold-increase in cytidine could not be calculated because little to no cytidine was detected at the lower dose, the increase was probably similar to that observed for uridine. The dose dependent increases of these two natural pyrimidine bases in human urine suggest that some amount was derived from the oral dose of MOV [Table 31]. These data can be compared qualitatively to the metabolites found in [^{14}C]MOV recovery studies in rats and dogs where the recovery of dose in excreta was low (<13% of dose in 3 or 4 days in rats and dogs, respectively). In these studies, low amounts of

either [^{14}C]-labeled cytidine, uracil or uracil metabolites were observed in urine [Table 31]. Overall, these data are consistent with the expectation that the majority of the MOV-related dose in animals and humans is converted to NHC, NHC-TP, and (or ultimately to) uridine and/or cytidine which then mix with the endogenous nucleotide pool.

Table 31: Summary of Metabolites of [^{14}C]MOV Detected *In Vivo* in Rats and Dogs Compared to Human Urine Analysis (Unlabeled MOV)

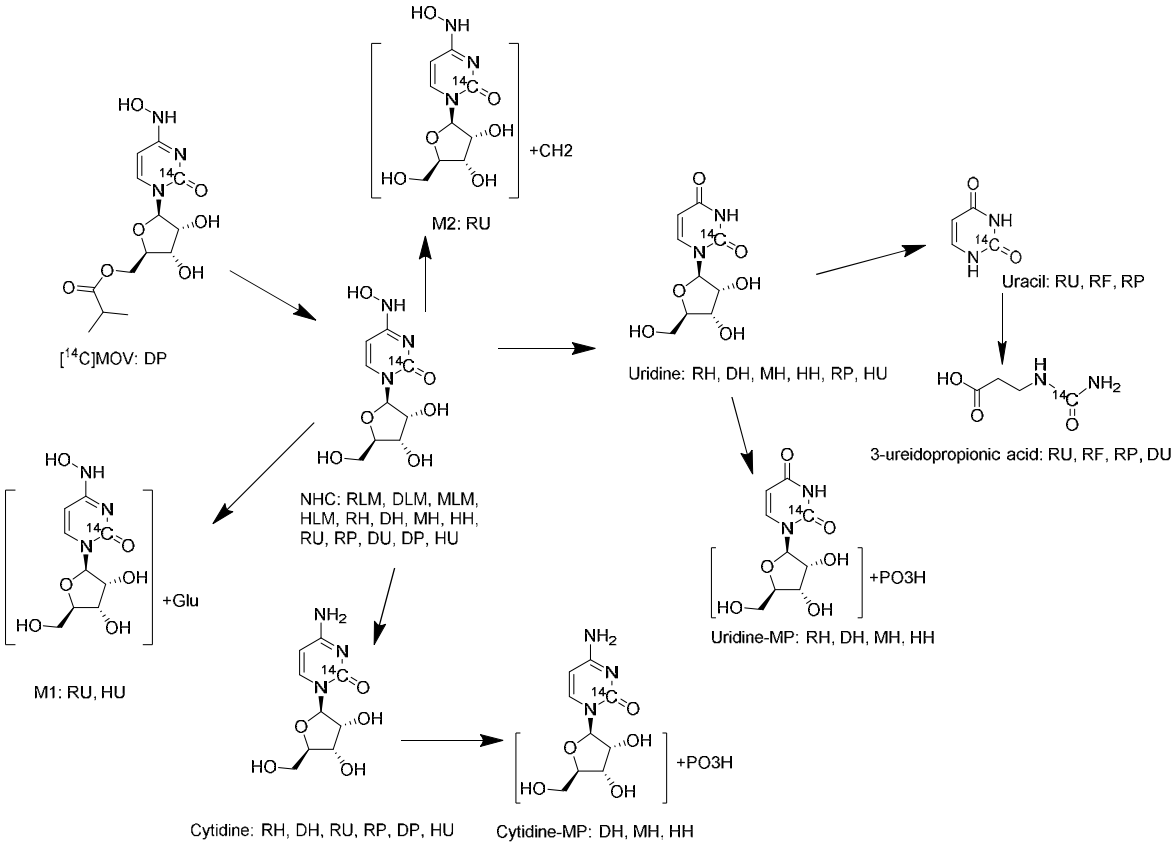
Species	**Rat 30 mg/kg**			**Dog 30 mg/kg**		**Human**	
	Presence of [^{14}C]MOV and Metabolites in Plasma and Excreta[a]					**Peak area/IS ratio[b]**	
Matrix	Urine	Feces	Plasma	Urine	Plasma	Urine (100 mg BID)	Urine (800 mg BID)
MOV					+		
NHC	0.4		3	8	96	0.034	0.62
3 ureidopropionic acid	1.8	0.5	14	0.4			
Uracil	1.4	4.6	6				
Cytidine	0.5		53		4	Trace	0.042
Uridine			21			0.0085	0.053
M1 (NHC Glu)	0.4					0.0049	0.064
M2 (NHC methylation)	0.5						
Unknown1		1.4					
Unknown2				0.4			

Glu glucuronide; MOV molnupiravir; NHC N hydroxycytidine; BID twice daily; IS internal standard; + detected by mass spectrometry only; not detected.

[a] Values represent percentage relative to the total integrated radioactivity in the plasma or percentages relative to the administered dose (urine and feces).

[b] All estimations of metabolites were semi quantitative and assumed that matrix effect was the same for the metabolites in the samples from the two dose groups.

Figure 9: Proposed Metabolic Pathways of MOV Observed *In Vitro* and *In Vivo*



Abbreviations: MOV molnupiravir; NHC N hydroxycytidine; RLM rat liver microsomes; DLM dog liver microsomes; MLM monkey 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).

5.1.2.5 Excretion and Mass Balance

The in vivo excretion of MOV was studied in male BDC Wistar Han rats and male intact Beagle dogs following oral administration of [^{14}C]MOV formulated as a solution in 1% methylcellulose at 30 mg/kg (PK083MK4482).

Following an oral administration of [^{14}C]MOV to BDC rats, the mean total recovery of administered dose was 67% over the period of 72 hour, with 0.2, 5.5, and 6.8% of the dose recovered in bile, urine, and feces, respectively, and 54% of the dose recovered from carcasses, indicating that majority of the dose was retained in the body [Table 32].

Following an oral administration of [^{14}C]MOV to dogs, the mean total recovery of administered dose in excreta was only 9.9% over the period of 96 hour, with 9% and 0.5% of the dose recovered in urine and feces, respectively, indicating that the majority of the dose was retained in the body [Table 32].

The low dose recovery in rats and dogs was anticipated given the main route of metabolism of [^{14}C]MOV in vitro was ultimately to [^{14}C]uridine and/or [^{14}C]cytidine, which would largely be retained in the body [Ref. 4.3: 05QZJH]. In addition, some release of [^{14}C]-labeled CO_2 is also anticipated to have occurred in these studies as a result of metabolism of [^{14}C]MOV to uracil and/or 3-ureidopropionic acid which are known to be further metabolized to release CO_2.

Table 32: Excretion of Radioactivity in BDC Rats and Intact Dogs After an Oral Administration of [^{14}C]MOV

Species	Cannulation status	Percent of Administered Dose					
		Bile	Urine	Feces	Cage	Carcass	Total
Rat[a]	BDC	0.18 ± 0.04	5.48 ± 0.38	6.82 ± 3.59	0.22 ± 0.08	54.26 ± 12.26	66.96 ± 9.66
Dog[b]	Intact	NA	8.92 ± 0.28	0.52 ± 0.21	0.44 ±0.13	NA	9.89 ± 0.48

NA = not applicable
[a]Values represent mean ± standard deviation (n = 4).
[b]Values represent mean ± standard deviation (n = 3).

5.1.2.6 Drug-Drug Interaction Potential

5.1.2.6.1 Enzymes and Transporters Relevant to Disposition

5.1.2.6.1.1 Drug Metabolizing Enzymes

Following single or multiple-dose administration of MOV in humans (P004), MOV was generally not observed in systemic circulation, indicating complete hydrolysis to NHC likely occurs during absorption/first pass. The high capacity esterases CES1 and CES2 efficiently hydrolyze MOV to NHC in vitro, and likely play a role in vivo given the abundance of CES2 in intestinal epithelial cells and CES1 in the liver. Any MOV reaching systemic circulation may also be hydrolyzed by either of these esterases given their broad tissue distribution, such that any reduction in first pass hydrolysis likely will not affect the fraction of dose ultimately converted to NHC. Following the uptake of circulating NHC into cells, host kinases and phosphatases involved in the endogenous pyrimidine nucleotide pathways then anabolize/catabolize NHC to/from NHC-TP. In vitro metabolism studies with MOV suggest a major route of elimination of NHC-related material is likely through conversion to endogenous pyrimidine nucleosides (uridine and/or cytidine), and their respective phosphate metabolites. At least two widely distributed cellular enzymes have demonstrated the ability to metabolize NHC to endogenous pyrimidines. The mitochondrial amidoxime reducing components (mARC1 and mARC2) have been reported to convert NHC to cytidine in vitro [Ref. 4.3: 06CBPM]. Additionally, cytidine deaminase readily converts NHC to uridine in vitro. Studies with CES1 and CES2 and cytidine deaminase are further described in the following paragraphs.

The *in vitro* metabolism of [^{14}C]MOV (10 µM) was evaluated using liver microsomes from male SD rats, male beagle dogs, male cynomolgus monkey, and humans (mix of genders)

(PK085MK4482). After a 1 hour incubation, [^{14}C]MOV was extensively hydrolyzed to NHC by all species. The hydrolysis was not NADPH dependent, and was inhibited by PMSF which is an inhibitor of carboxylesterase activity.

The hydrolysis of MOV to NHC was evaluated using microsomes and S9 from human liver and intestine in the presence and absence of the more specific esterase inhibitors arachidonic acid (20 µM, CES1 inhibitor) or loperamide (50 µM, CES2 inhibitor) over a time course of 90 min (PK085MK4482) [Table 33]. MOV (1 µM) was extensively hydrolyzed to NHC in HIM, HIS9, and HLM, and to a lesser extent in HLS9, yielding $CL_{int,unscaled}$ estimations of 34.3, 16.6, 33.3, and 5.7 µL/min/mg, respectively. Either arachidonic acid or loperamide inhibited the hydrolysis in HLM and HLS9 to a similar extent (roughly 50%). In HIM and HIS9, loperamide inhibited hydrolysis almost completely (roughly 90%) and arachidonic acid by approximately 50%. The hydrolysis of MOV (1 µM) to NHC was also evaluated using human recombinant CES1 and CES2, yielding CL_{int} estimations of 1 and 22 µL/min/mg, respectively. The K_m for both CES1 and CES2 was estimated to be >1000 µM, which was the highest concentration tested, and V_{max} was >2000 and >25,000 pmol/min/mg protein, respectively. These data are consistent with MOV being a substrate of both CES1 and CES2, where the extent each contribute to the hydrolysis of MOV during first pass is determined by both their enzyme affinities and abundance in either intestine or liver.

Table 33: Hydrolysis of MOV in HIM, HIS9, HLM, HLS9 and Human Recombinant CES Isoforms

Inhibitor	$CL_{int\ unscaled}$ (µL/min/mg)					
	HLM	HLS9	HIM	HIS9	rCES1	rCES2
	33.3	5.7	34.3	16.6	1.0	21.9
Loperamide (50 µM)	17.6	2.3	3.3	1.2	NA	NA
Arachidonic Acid (20 µM)	17.7	2.2	18.8	7.1	NA	NA

rCES recombinant carboxylesterase; CL_{int} intrinsic clearance; HIM human intestinal microsomes; HIS9 human intestinal S9; HLM human liver microsomes; HLS9 human liver S9; MOV molnupiravir; NADPH reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NA not applicable; no inhibitor.

Additional information: all incubations were conducted in the absence of NADPH.

Conversion of NHC to uridine was studied using [^{14}C] NHC that was generated by incubating [^{14}C]MOV (10 µM) with monkey liver microsomes (PK085MK4482). In the presence of cytidine deaminase (5 or 50 µg/mL, at 37°C for 20 min), approximately ≥90% of NHC was converted to uridine at either protein concentration, with no other metabolite detected.

5.1.2.6.1.2 Transporters

MOV and NHC were evaluated as substrates of a series of human nucleoside transporters, BCRP and MDR1 P-gp in vitro (PK063MK4482). Uptake of MOV and NHC was measured in MDCKII cells and MDCKII cells stably expressing the human CNT1, CNT2, or CNT3, and the human ENT1, or ENT2. Under the conditions tested, MOV was a comparatively weak substrate of human CNT1, and was not a substrate of CNT2, CNT3, ENT1 or ENT2. In contrast, NHC was a substrate of CNT1, CNT2, CNT3 and ENT2, and it could not be excluded as a substrate of ENT1. Based on the high transport capacity and functional

redundancy of nucleoside transporters [Ref. 4.3: 05R0PD] [Ref. 4.3: 05R0PK] [Ref. 4.3: 05R0PT], coupled with the lack of evidence of CNT or ENT mediated drug-drug interactions reported in the literature, clinically meaningful DDIs mediated by these transporters are not anticipated.

Similarly, uptake of MOV and NHC was evaluated in membrane vesicles isolated from baculovirus infected Spodoptera frugiperda cells containing human MDR1 P-gp or human BCRP. Under the conditions tested, MOV and NHC were not substrates of human MDR1 P-gp or BCRP.

5.1.2.6.2 Inhibition of Metabolizing Enzymes and Transporters

5.1.2.6.2.1 Cytochrome P450 Inhibition

The potential for MOV and NHC to be reversible inhibitors of CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4 enzyme activity was evaluated using pooled human liver microsomes. MOV and NHC were tested at concentrations ranging from 0.13 to 100 µM. At 100 µM, neither MOV nor NHC inhibited 50% of the marker activity of any CYP tested, therefore their IC50 values are all greater than 100 µM (PK080MK4482).

The potential for MOV and NHC to be time-dependent inhibitors of CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4 enzyme activity was evaluated using pooled human liver microsomes in a K_{obs} assay. At concentrations of 10 and 50 µM, neither MOV nor NHC demonstrated time-dependent inhibition of any CYP tested (PK079MK4482).

At an 800 mg clinical dose of MOV, the C_{max} of NHC in plasma is 10.8 µM, while for MOV the C_{max} was 0.026 µM after the final dose on Day 6 (P004). Since MOV levels are expected to rapidly decline as a result of hydrolysis to NHC during absorption/first pass, a Gastroplus model was used to estimate maximum portal vein concentrations for MOV and NHC of 1.6 and 24 µM, respectively. Since the CYP IC50 values *in vitro* were >100 µM, if inhibition were to occur it would be well above 10x the NHC plasma C_{max}, and well above the maximum NHC portal vein concentrations. Additionally, given the similarity of N-hydroxycytidine (NHC) to cytidine, inhibition at higher concentrations is unlikely. These data indicate MOV and NHC are unlikely to cause DDIs due to the inhibition of CYPs in the intestine and liver during absorption, as well as systemic circulation.

5.1.2.6.2.2 Transporter Inhibition

The potential for MOV and NHC to inhibit the human transporters OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K, BCRP, MDR1 P-gp and MRP 2 was studied in vitro (PK064MK4482).

In these assays, MOV and NHC were not inhibitors of OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K, and MRP2 indicating IC_{50} values greater than the highest concentration tested of 100 µM. Significantly higher concentrations than 100 µM were not tested in the cellular assays due to the potential for cytotoxicity [Ref. 4.3: 05JF0B]. MOV and NHC also did not inhibit MDR1 and BCRP when assayed in a membrane vesicle format

which afforded testing up to 1000 µM, indicating IC_{50} values for these transporters were greater than the highest concentration tested.

Using the exposures of MOV and NHC discussed in the section on CYP inhibition above, these transporter IC_{50} values would be well above 10x the NHC plasma C_{max} (well above 100x for MDR1 P-gp and BCRP) and also well above the maximum portal vein concentrations. Therefore, the potential for NHC to cause either presystemic or systemic transporter inhibition based on FDA, EMA and PMDA DDI guidelines is low. Given little to no MOV is observed in circulation, only presystemic liabilities were assessed using FDA, EMA and PMDA DDI guidelines. Accordingly, MOV is not expected to inhibit transporters at exposures associated with the 800 mg clinical dose.

5.1.2.6.3 Induction of Metabolizing Enzymes and Transporters

An in vitro study was performed to determine the induction potential of MOV on human CYP isoenzyme (1A2, 2B6, and 3A4) activity using 3 single-donor lots of inducible, cryopreserved human hepatocytes (PK065MK4482). Hepatocytes were incubated with MOV at 2, 10, and 50 µM for 48 hr. Based on in vitro metabolism studies in hepatocytes, it is anticipated that the majority of MOV in these incubations was metabolized to NHC during the course of the assay [Table 30]. MOV and/or its metabolites (mainly NHC) did not produce an induction response in CYP1A2, 2B6, and 3A4 mRNA or enzyme activity across the 3 lots tested at any concentration.

Additional studies were conducted to evaluate the induction potential of MOV and NHC on human CYP isoenzyme (1A2, 2B6, and 3A4) activity in cultured cryopreserved human hepatocytes from three human donors (PK071MK4482). At concentrations up to and including the highest concentration tested of 20 µM, neither MOV nor NHC produced an induction response in CYP1A2, 2B6, and 3A4 mRNA or enzyme activity across the 3 lots tested.

Significantly higher concentrations were not tested due to the potential for cytotoxicity. These data indicate MOV and NHC are unlikely to cause DDIs due to the induction of CYPs. given concentrations ~2-5x the plasma C_{max} of NHC at 800 mg demonstrated no induction response in vitro.

5.1.3 Toxicology and Toxicokinetics

5.1.3.1 Overview of Toxicology Program

MOV was evaluated in a series of genetic toxicology assays (including Ames assays, in vitro and in vivo micronucleus assays, an in vivo Pig-a assay in rats, and an in vivo mutation assay in Big Blue® transgenic rats), tolerability studies in mice, rats, and dogs, repeat-dose toxicology studies of up to 3 months in rats and 1 month in WT CByB6F1 Tg(HRAS)2Jic mice and dogs, fertility studies in male and female rats, and embryo-fetal developmental toxicity studies in rats and rabbits. NHC exposure multiples were calculated based on the mean human NHC $AUC_{0\ 24hr}$ exposure of 75.6µM*hr in COVID-19 patients at the clinical dose of 800 mg Q12H, based on population PK estimates of exposure in COVID-19 patients from P001/P002. MOV $AUC_{0\ 24hr}$ exposure multiples were not calculated given that MOV is

rapidly hydrolyzed to NHC and is generally undetectable in human plasma (LOQ of 0.0152 µM). Of note, MOV and NHC C_{max} achieved in the nonclinical studies were much higher than the clinical C_{max} of 0.026 µM and 10.8 µM, respectively, in COVID-19 patients at the clinical dose of 800 mg Q12H.

Exposure multiples relative to a clinical dose of 800 mg Q12H can be found in [Table 65] (NHC Systemic Exposure Multiples).

A summary of the studies conducted as part of the MOV toxicology program is presented in [Table 34].

All pivotal toxicity studies were conducted in accordance with the principles of GLP. Studies were conducted at [redacted], USA; [redacted], USA; [redacted], USA; [redacted], USA; [redacted] USA; [redacted], USA; Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania, USA; or [redacted], Canada. The USA and Canada are members of OECD and therefore part of the OECD Mutual Acceptance of Data system. GLP compliance statements are included in all GLP study reports.

Table 34: MOV Toxicology Program

Study Type/Duration	Route	Species	Dose Levels (mg/kg/day)	NOAEL (mg/kg/day)	Study Nos. Test Facility (GLP Status)
Single-dose toxicity (Single dose MTD evaluation was included in Phase A of TT # [redacted] 7850, TT # [redacted] 7825, TT # [redacted] 7826 listed under Repeat dose toxicity below).					
Repeat-dose toxicity					
NHC: 1 Day MTD (Phase A)	Oral (gavage)	Mouse/Crl:CD1® (ICR)	500, 1000, 1500, 2000	NA	TT # [redacted] 7850 [redacted], USA (Non GLP)
NHC: 7 Day (Phase B) Toxicity			0, 200, 500, 1000		
1 Day MTD (Phase A)	Oral (gavage)	Rat/Hsd:SD	500, 1000, 1500, 2000	NA	TT # [redacted] 7825 [redacted], USA (Non GLP)
7 Day (Phase B) Toxicity & TK			0, 200, 700, 2000		

Study Type/Duration	**Route**	**Species**	**Dose Levels (mg/kg/day)**	**NOAEL (mg/kg/day)**	**Study Nos. Test Facility (GLP Status)**
1 Day MTD (Phase A) 7 Day (Phase B) Toxicity & TK	Oral (gavage)	Dog (beagle)	300, 500, 1000, 2000 0, 100, 300, 1000	NA	TT # [redacted] 7826 [redacted], USA (Non GLP)
28 Day Toxicity & TK	Oral (gavage)	Wild type Mouse/CByB6F1 Tg(HRAS)2Jic	0, 100, 300, 700, 2000	300	TT # [redacted] 9037 [redacted] USA (GLP)[a]
28 Day Toxicity & TK with 14 Day Recovery Period	Oral (gavage)	Rat/Hsd:SD	0, 50, 150, 500	≥500	TT # [redacted] 7814 [redacted], USA (GLP)
3 Month Toxicity & TK	Oral (gavage)	Rat/Crl:CD(SD)	0, 150 (males), 200 (females), 500, 1000	500 (females); 150 (males)	TT # [redacted] 1014 Merck Research Laboratories West Point, PA, USA (GLP)
28 Day Toxicity & TK with 28 Day Recovery Period[b]	Oral (gavage)	Dog (beagle)	0, 6, 17, 50	6	TT # [redacted] 7815 [redacted], USA (GLP)
Genotoxicity					
NHC: Microbial Mutagenesis Assay	In vitro	*Salmonella typhimurium* (TA1537, TA98, TA100, TA1535) and *Escherichia coli* (WP2 uvrA)	1.5 to 5000 µg/plate ± S9	Positive (WP2 uvra +/ S9) Negative (TA98, TA100, TA1535, TA1537 +/ S9)	TT # [redacted] 7851 [redacted] USA (Non GLP)

Study Type/Duration	**Route**	**Species**	**Dose Levels (mg/kg/day)**	**NOAEL (mg/kg/day)**	**Study Nos. Test Facility (GLP Status)**
Microbial Mutagenesis Assay	In vitro	*Salmonella typhimurium* (TA1537, TA98, TA100, TA102, TA1535) and *Escherichia coli* (WP2 uvrA)	25 to 5000 µg/plate (WP2 uvrA and TA102 ± S9); 1 to 1000 µg/plate (TA1537, TA98, TA100, TA1535 +S9); 50 to 5000 µg/plate (TA1537, TA98, TA100, TA1535 S9)	Positive (TA102, WP uvrA) Negative (TA1537, TA98, TA100, TA1535 +/ S9)	TT # [redacted] 7810 [redacted], USA (GLP)[c]
Micronucleus Induction Assay	In vitro	TK6 cells	4 hr (S9) 82.5, 165, 330 µg/mL; 4 hr (+S9) 2.58, 20.6, 124 µg/mL; 27 hr (S9) 2.58, 61.9, 248 µg/mL	Negative	TT # [redacted] 7806 [redacted], USA (GLP)[d]
Micronucleus Induction Assay	Oral (gavage)	Rat/Crl:CD(SD)	0, 500, 1000, 2000	Negative	TT # [redacted] 7816 [redacted] USA (GLP)[e]
Mammalian Peripheral Blood Erythrocyte Pig a Mutation Assay	Oral (gavage)	Rat/Crl:CD(SD)	0, 50, 150, 500	Equivocal[f]	TT # [redacted] 7808 [redacted] Canada (GLP)[e]
In Vivo Mutation Assay at *cII* Locus	Oral (gavage)	Rat (Big Blue® Transgenic F344)	0, 50, 150, 500	Negative	TT # [redacted] 9025 [redacted] USA (GLP)

C Confidential

Study Type/Duration	Route	Species	Dose Levels (mg/kg/day)	NOAEL (mg/kg/day)	Study Nos. Test Facility (GLP Status)
Reproductive and developmental toxicity					
Fertility (Female)	Oral (gavage)	Rat/Crl:CD(SD)	0, 100, 250, 500	≥500 (general toxicity and fertility)	TT # [redacted] 9000 [redacted] USA (GLP)[g]
Fertility (Male)	Oral (gavage)	Rat/Crl:CD(SD)	0, 100, 250, 500	≥500 (general toxicity and fertility)	TT # [redacted] 9012 [redacted] USA (GLP)[g]
Preliminary Embryo fetal Developmental & TK	Oral (gavage)	Rat/Crl:CD(SD)	0, 100, 200, 500, 1000	NA	TT # [redacted] 7054 Merck Research Laboratories West Point, Pennsylvania, USA (GLP)[h]
Embryo fetal Developmental & TK	Oral (gavage)	Rat/Crl:CD(SD)	0, 100, 250, 500	250 (maternal and developmental toxicity)	TT # [redacted] 7000 Merck Research Laboratories West Point, Pennsylvania, USA (GLP)[h]
Preliminary Embryo fetal Developmental & TK	Oral (gavage)	Rabbit (Dutch Belted)	0, 60, 200, 500, 1000	NA	TT # [redacted] 7064 Merck Research Laboratories West Point, Pennsylvania, USA (GLP)[i]
Embryo fetal Developmental & TK	Oral (gavage)	Rabbit (Dutch Belted)	0, 125, 400, 750	125 (maternal toxicity) and 400 (developmental toxicity)	TT # [redacted] 7010 Merck Research Laboratories West Point, Pennsylvania, USA (GLP)[j]
Local tolerance					
Bovine corneal opacity and permeability test	In vitro	Bovine corneas	0.75 g	NA	TT # [redacted] 7801 [redacted] USA (GLP)[k]
MatTek Epiderm™ MTT Viability Assay	In vitro	MatTek Epiderm™ tissue samples	100 mg	NA	TT # [redacted] 7802 [redacted] USA (GLP)[k]

Study Type/Duration	Route	Species	Dose Levels (mg/kg/day)	NOAEL (mg/kg/day)	Study Nos. Test Facility (GLP Status)
Other toxicity studies					
Immunotoxicity					
Local Lymph Node Assay	Topical	Mouse (CBA/J)	25% (w/v MOV in DMF)	NA	TT # [redacted] 7803 [redacted] USA (GLP)[k]
Photoreactivity					
Photoreactivity Assay Reactive Oxygen Species (ROS)	In vitro	NA	200 µM	Non photoreactive	TT # [redacted] 7814 Merck Research Laboratories West Point, Pennsylvania, USA (Non GLP)
Other (Toxicokinetics/Tolerability)					
7 Day TK	Oral (gavage)	Wild Type Mouse/CByB6F1 Tg(HRAS)2Jic	100, 300, 700, 2000	NA	TT # [redacted] 9011 [redacted], USA (GLP)
Exploratory 5 Day TK	Oral (gavage)	Rat/Crl:CD(SD); Rat/Fischer 344: F344/NHsd	50, 150, 500	NA	TT # [redacted] 1015 Merck Research Laboratories West Point, Pennsylvania, USA (Non GLP)
Exploratory 14 Day Tolerability and TK	Oral (gavage)	Rabbit (Dutch Belted) Nonpregnant	0, 3, 30, 300, 1000	NA	TT # [redacted] 7043 Merck Research Laboratories West Point, Pennsylvania, USA (Non GLP)
Exploratory 16 Day TK	Oral (gavage)	Dog/beagle	6 (QD), 17 (Q3D)	NA	TT # [redacted] 1005 Merck Research Laboratories West Point, Pennsylvania, USA (Non GLP)

Study Type/Duration	Route	Species	Dose Levels (mg/kg/day)	NOAEL (mg/kg/day)	Study Nos. Test Facility (GLP Status)
7 Day Dose Range Finding Assay	Oral (gavage)	Rat/Fischer 344: F344/NHsd	0, 250, 500	NA	TT # [redacted] 9027 [redacted] USA (Non GLP)
In Life Only: In vivo Mutation Assay at *cII* Locus	Oral (gavage)	Rat (Big Blue® Transgenic F344)	0, 50, 150, 500 Positive Control (20)	NA	TT # [redacted] 9047 [redacted] USA (GLP)[l]
7 Day Tolerability	Oral (gavage)	Monkey (rhesus)	150, 300, 500	NA	TT # [redacted] 7817 [redacted] USA (Non GLP)

[redacted]; DMF N,N Dimethylformamide; GLP Good Laboratory Practice; No. Number; [redacted]; MTD Maximum tolerated dose; MOV EIDD 2801; NA Not applicable; NHC N hydroxycytidine (EIDD 1931); NOAEL No observed adverse effect level; QD Once daily; Q3D Once every 3 days; SD Sprague Dawley; SN Study Number; TK Toxicokinetics.

[a] 28 day Wild Type CByB6F1 Tg(HRAS)2Jic mouse toxicity study (TT # [redacted] 9037): GLP [redacted]

[b] 28 day dog toxicity study (TT # [redacted] 7815): Animals in the 50 mg/kg/day group received their last dose on Day 12 or 14, while animals in the 17 mg/kg/day group received their last dose on Day 21 (male) or 22 (female).

[c] In vitro microbial mutagenesis assay (TT # [redacted] 7810): GLP [redacted]

[d] In vitro micronucleus assay in TK 6 cells (TT # [redacted] 7806): GLP, [redacted]

[e] In vivo micronucleus assay (TT # [redacted] 7816), in vivo Pig a assay (TT # [redacted] 7808): GLP, [redacted]

[f] In vivo Pig a assay (TT # [redacted] 7808): Results were considered equivocal since not all criteria for negative or positive response to mutagenicity were fulfilled.

[g] Fertility studies (TT # [redacted] 9000 and TT # [redacted] 9012): GLP, [redacted]

[h] Preliminary (TT # [redacted] 7054) and definitive (TT # [redacted] 7100) embryo fetal developmental studies in rats: GLP, [redacted]

[i] Preliminary embryo fetal developmental study in rabbits (TT # [redacted] 7064): GLP, [redacted]

[j] Definitive embryo fetal developmental studies in rabbits (TT # [redacted] 7010): GLP, [redacted]

[k] Occupational safety studies (TT # [redacted] 7801, TT # [redacted] 7802, TT # [redacted] 7803): GLP [redacted]

[l] In Life Only: In vivo Mutation Assay at *cII* Locus (TT # [redacted] 9047): GLP [redacted]

5.1.3.2 Single-dose Toxicity Studies

Single-dose toxicity was evaluated as part of DRF studies (Phase A) in mice, rats, and dogs.

In a single-dose MTD Phase A study of NHC in mice, a single dose of 500, 1000, 1500, or 2000 mg/kg was administered to Crl:CD1 mice (3/sex/group) (TT #[redacted]-7850). No mortality occurred during Phase A. There were decreases in food consumption in both sexes and body weight loss in females at ≥1500 mg/kg, and decreased body weight gain in males at 2000 mg/kg during the first few days post-treatment.

In a single-dose MTD Phase A study of MOV in rats, a single dose of 500, 1000, 1500, or 2000 mg/kg was administered to SD rats (2/sex/group) (TT #[redacted]-7825). No mortality occurred during Phase A; the only MOV-related change was a mean weight loss of several grams for males and females at 2000 mg/kg during the first few days post-treatment, which correlated to 30% respective decreases in food consumption.

In a single-dose MTD Phase A study of MOV in dogs, a single oral dose of 300, 500, 1000, or 2000 mg/kg was administered to Beagle dogs (1/sex/group) (TT #[redacted]-7826). No mortality occurred, and clinical signs were limited to minimal, transient GI effects, including emesis and soft feces at ≥300 mg/kg. All Phase A animals lost weight by Day 3, which corresponded to decreases in food consumption.

5.1.3.3 Repeat-dose Toxicity Studies

5.1.3.3.1 Oral MTD/7-Day Dose-Range Finding in Mice (TT [redacted]-7850)

The objective of this 2-phase non-GLP study was 1) to identify the single-dose MTD of NHC when administered to mice once via oral gavage (Phase A); and (2) to characterize the toxicity and TK of NHC when administered to mice by oral gavage once daily for up to 7 consecutive days (Phase B). Based on the results of single-dose Phase A (3 mice/sex/group) of the study in which dose-limiting effects on mean food consumption and body weight were seen at doses of 1500 and 2000 mg/kg/day, dose levels of 200, 500, and 1000 mg/kg were chosen for Phase B (10 mice/sex/group) where animals received 7 consecutive daily doses. Mice were evaluated for standard in-life parameters followed by complete necropsy with organ weights. No histopathology was conducted. Frozen tissues were collected for NHC and NHC-TP concentration analyses (liver, lung, spleen, brain, kidney, and heart) at 4 and 8 hours postdose. Accumulation of NHC and NHC-TP in these tissues was generally dose proportional, with the highest levels of NHC and NHC-TP observed in the spleen (NHC-TP C_{24hr} levels: 0.4-1.0 µM) and the lowest NHC and NHC-TP levels observed in the liver (NHC-TP C_{24hr} levels: 0.01-0.05 µM).

During Phase B, 7 days of repeat dosing of the test article, NHC, in Crl:CD1 mice was well tolerated at dose levels of 200, 500, and 1000 mg/kg/day. No test article-related effects were noted in clinical observations, mean body weight, mean food consumption, clinical pathology parameters (hematology, clinical chemistry, and urinalysis), or anatomic pathology parameters (macroscopic observations and organ weights).

NHC TK parameters are presented in [Table 35].

Table 35: Plasma NHC TK Parameters in Mice Following Oral Dosing of NHC (TT #[redacted]-7850)

Dose Level (mg/kg)	Cmax (µM)	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (µM*hr)
	Day 7	Day 7
200	19	37
500	32	83
1000	51	143

$AUC_{0\text{-}inf}$ area under the concentration time curve from time 0 to inf; Cmax maximum concentration; hr hours; NHC EIDD 1931 or N hydroxycytidine; TK toxicokinetic

There were no gender-related differences in Day 7 (or Day 1; data not shown) plasma levels of NHC. There was slight increase in exposure on Day 7, which was more pronounced at lower doses.

5.1.3.3.2 A 28-Day Study in Wild Type CByB6F1 Tg(HRAS)2Jic Mice (TT #[redacted]-9037)

The objective of this study was to determine the potential toxicity of MOV when given orally once daily for 28 days to WT CByB6F1 Tg(HRAS)2Jic mice. In addition, the TK characteristics of MOV were determined. The study design is presented in [Table 36].

Table 36: Experimental Design – Main and TK (TT #[redacted]-9037)

Test Material	Dose Level (mg/kg/day)	Dose Volume (mL/kg)	Dose Concentration (mg/mL)	No. of Animals			
				Main Study		Toxicokinetic Study	
				Males	Females	Males	Females
Control Article[a]	0	10	0	10	10	3	3
MOV	100	10	10	10	10	18	18
MOV	300	10	30	10	10	18	18
MOV	700	10	70	10	10	18	18
MOV	2000	10	200	10	10	18	18

a 1% Methylcellulose (400 cps) in reverse osmosis deionized water.

Assessment of toxicity was based on mortality, clinical observations, body weights, food consumption, and clinical and anatomic pathology evaluations. Plasma MOV concentrations were determined.

There was no mortality. There were no MOV-related clinical signs, and no changes in mean food consumption. There were no MOV-related effects in clinical pathology parameters, organ weights, macroscopic, or microscopic findings.

In male mice, there were decreases in mean body weight gain from Days 1 to 29 at 100 (-28%), 300 (-24%), 700 (-56%), and 2000 (-77%) mg/kg/day compared to controls; the decreases reached statistical significance in the 700 and 2000 mg/kg/day dose groups. In

female mice, there were decreases in mean body weight gain at 700 (-30%) and 2000 (-30%) mg/kg/day. There were no decrements in female body weight at 100 or 300 mg/kg/day. There was no associated decrease in mean food consumption.

MOV TK parameters are presented in [Table 37].

Table 37: Mean Plasma MOV TK Parameters in Mice Following Oral Dosing of MK-4482: Study Day 28 (TT #[redacted]-9037)

				Sex					
				Females		Males		Sex-Combined	
Dose (mg/kg/day)	Group	Parameter	Units	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE
100	2	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]
		C_{max}	µM	0.0442	0.00428	0.0331	0.00422	0.0387	0.00366
		T_{max}	hr	0.500	NC	0.500	NC	0.500	NC
300	3	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	0.0928	NC	0.109	0.0157	0.107	0.0130
		C_{max}	µM	0.132	NC	0.187	0.0270	0.173	0.0236
		T_{max}	hr	0.500	NC	0.500	NC	0.500	NC
700	4	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	NC[b]	NC[b]	0.378	0.0698	0.332	0.0705
		C_{max}	µM	0.225	0.335	0.409	0.0435	0.317	0.0478
		T_{max}	hr	0.5	NC	0.500	NC	0.500	NC
2000	5	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	1.38	0.264	NC[b]	NC[b]	1.45	0.221
		C_{max}	µM	0.833	0.243	1.42	0.566	1.12	0.333
		T_{max}	hr	1.00	NC	0.5	NC	0.500	NC

$AUC_{0\text{-}24}$ area under the time concentration curve from 0 to 24 hrs; Cmax maximum concentration; hr hour(s); NC not calculated; SE standard error; Tmax time of maximum concentration.

NC[a] Not calculated due to insufficient data MOV concentrations were <LLQ of the bioanalytical assay after 1 hour postdose

NC[b] Not calculated due to insufficient data volume from some samples not sufficient to complete the concentration analysis

MOV concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation of the bioanalytical method.

At doses available for comparison, no sex differences were observed in mean plasma MOV $AUC_{0\ 24hr}$ and C_{max} values; therefore, all results and conclusions for MOV were based upon sex combined data. Mean plasma MOV $AUC_{0\ 24hr}$ values were greater than dose proportional between 300 and 2000 mg/kg/day; while mean plasma MOV C_{max} values were approximately dose proportional between 100 and 2000 mg/kg/day. Due to bioanalytical assay issues, the NHC TK parameters could not be calculated. NHC TK parameters were calculated in a 7-day

TK study in WT CByB6F1 Tg(HRAS)2Jic mice conducted at doses of 100, 300, 700, and 2000 mg/kg/day (TT #[redacted]-9011).

In conclusion, MOV, administered orally to WT CByB6F1 Tg(HRAS)2Jic mice once daily at doses of 0, 100, 300, 700, or 2000 mg/kg/day for 28 days produced decreases in mean body weight gain in males at all doses, and in females at the 700 and 2000 mg/kg/day doses. Therefore, based on these results, the NOEL was 300 mg/kg/day in females, and was not established in the males. The NOAEL was 300 mg/kg/day in both sexes (NHC $AUC_{0\ 24hr}$ exposure 1-fold the clinical NHC exposure at 800 mg Q12H, extrapolated from the 7-day oral gavage TK study in WT CByB6F1 Tg(HRAS)2Jic mice, TT #[redacted]-9011) based on the adverse decreases in body weight gain (which reached at least -30%) at doses ≥700 mg/kg/day.

5.1.3.3.3 Oral MTD/7-Day Dose-Range-Finding in Rats (TT #[redacted]-7825)

This 2-phase non-GLP study was conducted (1) to identify the single-dose MTD of MOV when administered to rats once via oral gavage (Phase A); and (2) to characterize the toxicity and TK of MOV and NHC when MOV was administered to rats by oral gavage once daily for up to 7 consecutive days (Phase B) to select doses for a GLP 28-day toxicity and TK study (TT #[redacted]-7814). In Phase A, a single dose of 500, 1000, 1500, or 2000 mg/kg was administered to SD rats (2/sex/group). Based on the results of Phase A, toxicity animals in Phase B (5/sex/group) received 7 consecutive daily doses of 0, 200, 700, or 2000 mg/kg and were evaluated for standard-in-life parameters followed by complete necropsy with organ weights. No histopathology was conducted. Plasma drug concentrations of MOV and NHC were determined.

No mortality occurred during either phase. During Phase A, the only MOV-related change was a mean weight loss of several grams for males and females at 2000 mg/kg during the first few days post-treatment, which correlated to 30% respective decreases in food consumption.

During Phase B, MOV-related clinical signs (soiling, piloerection, unkempt appearance, and evidence of dehydration) occurred near the end of treatment, primarily in the 2000-mg/kg/day males. At the end of Phase B, mean body weight was 15% below controls in high-dose males ($p<0.01$), which corresponded to significant decreases in food consumption for this group. Sporadic, statistically significant decreases in mean food consumption occurred for the 2000 mg/kg/day females during Phase B, with no apparent effect on body weight.

At the end of Phase B, the 2000 mg/kg/day males had several statistically significant changes in hematology parameters compared to controls, most notably decreased (-89%) mean reticulocyte count (RET). RET counts were also statistically significantly decreased in the high-dose females, but the values remained within the reference range. White blood cell and absolute lymphocyte counts were decreased (-52%) for the 2000 mg/kg/day males. Changes in clinical chemistry parameters, relative to controls and reference ranges, included statistically significantly increased ALT (2-fold) and AST (1.86X) for high-dose males and increased ALT (1.86X), calcium (1.12X), glucose (3.4X), and inorganic phosphorus (1.17X) for high-dose females compared to concurrent controls.

MOV-related macroscopic observations were limited to the stomachs (distended with digesta), with males more affected, and lungs of some males administered 2000 mg/kg/day (mottled lungs or lungs with dark foci). MOV-related organ weight changes occurred in the 2000 mg/kg/day animals and included decreased spleen weights in both sexes with increased brain, lung, and adrenal gland weights and decreased testes and epididymides weights in males.

Study Day 1 TK parameters are not shown. Study Day 7 NHC toxicokinetic parameters are presented in [Table 38].

Table 38: Plasma TK Parameters for NHC after 7 Days of Oral Dosing of MOV in Rats (TT #[redacted]-7825)

Dose (mg/kg)	Gender	Tmax (hr)	Cmax (µM)	AUC_{0-24} (µM*hr)
200	Male	1	63.2	172
	Female	1	62.1	96
700	Male	1	399	1461
	Female	0.5	209	436
2000	Male	2	916	6917
	Female	2	1057	4642

AUC_{0-24hr} area under the concentration time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} maximum concentration; hr hour(s); NHC EIDD 1931 or N hydroxycytidine; TK toxicokinetic; Tmax time to maximum concentration.

After single or repeat oral administration of MOV, the prodrug MOV was not detected in plasma of rats dosed at 200 mg/kg but was quantifiable in plasma sporadically at very low levels after doses of 700 and 2000 mg/kg. Following a single dose of MOV, plasma NHC C_{max} and $AUC_{0\ 24hr}$ increased approximately in proportion to dose in both sexes. Following repeated daily administration of MOV for 7 days, plasma NHC C_{max} values increased a little greater than in proportion to dose. Day 7 $AUC_{0\ 24hr}$ values increased greater than in proportion to dose in both males and females. There was no meaningful increase in C_{max} on Day 7 versus Day 1. There was no increase in $AUC_{0\ 24}$ on Day 7 versus Day 1 at 200 and 700 mg/kg/day. In rats dosed at 2000 mg/kg/day, Day 7 $AUC_{0\ 24}$ was 3.4-fold higher than Day 1 $AUC_{0\ 24}$. $AUC_{0\ 24}$ in males was 1.4- to 3.4-fold higher than in females; this ratio was not dose dependent.

In conclusion, the dose of 2000 mg/kg/day was associated with clinical signs of toxicity and significantly decreased body weights in males with changes in hematology parameters, including decreased RET count, white blood cell, and absolute lymphocyte counts. High-dose males had clinical chemistry changes that included slightly increased liver enzymes (ALT and AST). High-dose females showed only mild elevations of ALT, calcium, glucose, and inorganic phosphorus. The improved tolerability in females compared to males at 2000 mg/kg/day is likely attributable to 1.4- to 3.4-fold lower exposures in females compared to males.

5.1.3.3.4 Oral 28-Day Toxicology and Toxicokinetics in Rats With a 14-Day Recovery (TT #[redacted]-7814)

The objective of this study was to evaluate the toxicity of MOV and the TK profile of MOV and NHC, when MOV was administered once daily by oral gavage to rats for 28 days.

Crl:CD(SD) rats were assigned to 4 groups of 15 females and 15 males each that received 50, 150, or 500 mg/kg/day of MOV in 1% methylcellulose in deionized water or vehicle only, at a dose volume of 10 mL/kg. Five rats/sex/group were dedicated to assess reversibility of potential findings during a 14-day recovery phase. Systemic exposure was evaluated in additional satellite TK groups, with 3/sex/group receiving vehicle and 9/sex/group in the MOV treatment groups. The high dose was selected based on the adverse findings noted at 2000 mg/kg/day in the MTD/7-day dose-range-finding study in rats (TT #[redacted]-7825).

Assessment of toxicity was based on mortality, clinical observations, body weights, food consumption, ophthalmic examinations, and clinical and anatomic pathology evaluations. Plasma drug concentrations of MOV and NHC in treated and control samples were determined. Bone marrow smears were prepared and evaluated.

All animals survived until their scheduled termination, with no MOV-related clinical signs of toxicity or meaningful changes in body weight or food consumption. There were no test article-related changes in ophthalmic or clinical pathology parameters. At the end of the treatment and recovery phases, no changes were noted in myeloid:erythroid ratios at 500 mg/kg/day of MOV. There were no treatment-related changes on bone marrow evaluation.

Test article-related organ weight increases (absolute and relative to body weight and brain weight) occurred in the liver at a dose of 500 mg/kg/day by the end of treatment but were within normal range by the end of the recovery phase. No microscopic correlates were noted in the liver. There were no test article-related macroscopic, or microscopic findings at the terminal or recovery sacrifice.

MOV and NHC TK parameters are presented in [Table 39] and [Table 40].

Table 39: Mean Plasma MOV TK Parameters in Rats Following Oral Dosing of MOV (TT #[redacted]-7814)

Dose (mg/kg/day)	Day 1 (Female/Male)			Day 28 (Female/Male)		
	Cmax (µM)	AUClast (µM*hr)	t½ (hr)	Cmax (µM)	AUClast (µM*hr)	t½ (hr)
50	BLQ/BLQ	ND/ND	ND/ND	BLQ/BLQ	ND/ND	ND/ND
150	BLQ/0.13	ND/0.14	ND/ND	0.21/0.20	0.31/0.38	ND/ND
500	**0.92/0.60**	**0.98/0.61**	**1.26/0.582**	**1.01/1.14**	**1.17/1.55**	**ND/2.15**

AUClast area under the concentration time curve from time 0 through the last measurable concentration; Cmax maximum concentration; hr hour(s); ND not determined

MOV concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation on Day 1 and Day 28.

Table 40: Mean Plasma NHC TK Parameters in Rats Following Oral Dosing of MOV (TT #[redacted]-7814)

Dose (mg/kg/day)	Day 1 (Female/Male)			Day 28 (Female/Male)		
	Cmax (µM)	AUClast (µM*hr)	t½ (hr)	Cmax (µM)	AUClast (µM*hr)	t½ (hr)
50	3.76/10.96	6.29/22.22	2.04/2.22	6.06/10.49	9.68/20.91	1.65/2.10
150	22.64/44.36	37.15/108.40	1.69/2.58	24.03/52.08	42.43/107.63	1.44/2.45
500	**150.84/175.53**	**269.66/432.07**	**3.98/ 6.11**	**181.70/213.33**	**318.65/590.23**	**3.36/3.36**

AUClast area under the concentration time curve from time 0 through the last measurable concentration; Cmax maximum concentration; hr hour(s);; t½ terminal elimination phase half life; TK toxicokinetic.
NHC concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation on Day 1 and Day 28.

No sex differences in plasma MOV TK were observed. However, slight, but consistent sex differences were observed in NHC TK, such that mean plasma NHC AUC_{last} and C_{max} values in males were slightly higher than those in females on Study Days 1 and 28. Following single and multiple oral dosages of MOV at 50, 150, and 500 mg/kg/day, MOV levels in rat plasma were low and only observed for a short period. Following single or multiple oral doses of 50, 150, and 500 mg/kg/day MOV, NHC group peak (C_{max}) and total (AUC_{last}) exposure increased in a greater-than-dose-proportional manner on both Days 1 and 28. Slight-to-no accumulation was observed on Day 28 for NHC compared with Day 1.

In conclusion, MOV was well tolerated when administered to rats at doses of 50, 150, or 500 mg/kg/day for 28 days. The only test article-related finding noted was nonadverse increased liver weights (12-17% in females and males, respectively relative to brain weight) at the end of the treatment phase for the 500 mg/kg/day males and females. Therefore, the NOAEL was ≥500 mg/kg/day (AUC_{last} ~319 [female]/590 [male] µM*hr, 4.2-fold [female] and 7.8-fold [male] the NHC exposure at the 800 mg Q12H human dose).

5.1.3.3.5 Three-Month Oral Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats (TT #[redacted]-1014)

The purpose of this study was to determine the potential toxicity of MOV and the TK profile of MOV and NHC, when MOV was administered once daily by oral gavage to rats for approximately 3 months.

Crl:CD(SD) rats were assigned to 4 groups of 10 females and 10 males each that received 150 (males only), 200 (females only), 500, or 1000 mg/kg/day of MOV in 1% methylcellulose in deionized water or vehicle only, at a dose volume of 10 mL/kg. The high dose was selected based on the adverse findings noted at 2000 mg/kg/day in the MTD/7-day dose-range-finding study in rats (TT #[redacted]-7825) and the NOAEL of ≥500 mg/kg/day in the 28-day oral toxicology and toxicokinetics in rats with a 14-day recovery (TT #[redacted]-7814).

Assessment of toxicity was based on mortality, clinical observations, body weights, food consumption, ophthalmic examinations, and clinical and anatomic pathology evaluations.

Plasma drug concentrations of MOV and NHC in treated and control samples were determined.

There were no unscheduled deaths. There were no test article-related clinical signs or changes in ophthalmic or clinical pathology parameters.

Test article-related antemortem findings were limited to decreases in mean body weight gain in males at 150, 500 and 1000 mg/kg/day and in females at 500 and 1000 mg/kg/day compared to concurrent controls. In Study Week 13, the decreases in males were -13%, -25%, and -55%, respectively, while the decreases in females were -8% and -9%, respectively. The decreases in body weight gain correlated with very slight to slight decreases in weekly mean food consumption in these groups.

Test article-related histomorphologic changes were limited to the bone and/or cartilage of male rats at 500 and 1000 mg/kg/day, and of female rats at 1000 mg/kg/day; and to the trachea of male rats at 500 and 1000 mg/kg/day. Increased thickness of the physis of the long bones (femur and tibia) with decreased osteogenesis, leading to variably decreased trabecular bone in the metaphysis, was observed in male rats dosed at 1000 mg/kg/day. Occasionally, the physeal cartilage was disrupted allowing for the metaphyseal trabecular bone to be displaced towards the epiphysis, which correlated with the gross finding of focally increased thickness of bone. Minimal to mild increase in thickness of the subarticular growth cartilage of the epiphysis of long bones and patella, frequently with chondrocytes showing hypereosinophilic cytoplasm within distended lacunae was observed in males and females at 1000 mg/kg/day. Bone findings at 500 mg/kg/day were limited to minimal increases in the thickness of the subarticular growth cartilage of the epiphysis and patella in males. The remaining tissues in the femorotibial joint, including articular surfaces, ligaments, synovial tissue, and other soft tissue, were unremarkable. The findings observed in the long bones of rats are not considered to represent a risk for adult human subjects because physis/epiphysis growth cartilage which was active in growing rats from the 3-month toxicity study is not present in adult humans [Ref. 4.3: 05NK2R].

Minimal to mild eosinophilic cytoplasmic alteration of tracheal chondrocytes associated with altered distribution of the chondrocytes as single and isogenous groups within the matrix was observed in the cartilage of the trachea in male rats dosed at 500 and 1000 mg/kg/day. This change did not impact the overall structure or integrity of the cartilage, did not impact airway size/diameter and was not associated with degenerative or inflammatory changes. The epithelium and the glands within the lamina propria of the trachea were also not remarkable. Based on these findings, this cytoplasmic alteration of tracheal chondrocytes was nonadverse.

In addition, organ weight and histomorphologic changes that were considered secondary to decreased body weight gain and not primary MOV-related changes were observed in multiple tissues in male rats dosed at 1000 mg/kg/day.

The toxicokinetic parameters are presented in [Table 41] through [Table 44].

Table 41: Mean Plasma MOV TK Parameters in Rats Following Oral Dosing of MOV: Study Week 2 (TT #[redacted]-1014)

				Sex					
				Female		Male		Sex-Combined	
Dose (mg/kg/day)	Group	Parameter	Units	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE
150	2	$AUC_{0\ 24\ hr}$	hr*µM	NA	NA	0.332	0.0358	NA	NA
		C_{max}	µM	NA	NA	0.171	0.0197	NA	NA
		T_{max}	hr	NA	NA	0.500	NC	NA	NA
200	3	$AUC_{0\ 24\ hr}$	hr*µM	0.443	0.0464	NA	NA	NA	NA
		C_{max}	µM	0.270	0.0143	NA	NA	NA	NA
		T_{max}	hr	0.500	NC	NA	NA	NA	NA
500	4	$AUC_{0\ 24\ hr}$	hr*µM	1.07	0.0991	1.33	0.101	1.20	0.0937
		C_{max}	µM	0.569	0.0237	0.487	0.0788	0.528	0.0411
		T_{max}	hr	0.500	NC	0.500	NC	0.500	NC
1000	5	$AUC_{0\ 24\ hr}$	hr*µM	3.29	0.438	4.32	0.534	3.80	0.355
		C_{max}	µM	1.50	0.365	1.43	0.250	1.46	0.199
		T_{max}	hr	0.500	NC	0.500	NC	0.500	NC

AUC_{0-24} area under the time concentration curve from 0 to 24 hrs; Cmax maximum concentration; hr hour(s); NA Not Applicable; NC not calculated; SE standard error; Tmax time of maximum concentration.

MOV concentrations in plasma from all control group animals at 0.5 hour were below the lower limit of quantitation of the bioanalytical method in Study Week 2

C Confidential

Table 42: Mean Plasma NHC TK Parameters in Rats Following Oral Dosing of MOV: Study Week 2 (TT #[redacted]-1014)

				Sex			
				Female		Male	
Dose (mg/kg/day)	**Group**	**Parameter**	**Units**	**Mean**	**SE**	**Mean**	**SE**
150	2	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	NA	NA	75.3	2.82
		C_{max}	µM	NA	NA	27.5	3.34
		T_{max}	hr	NA	NA	1.00	NC
200	3	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	108	10.9	NA	NA
		C_{max}	µM	63.4	16.9	NA	NA
		T_{max}	hr	0.500	NC	NA	NA
500	4	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	251	21.1	362	24.5
		C_{max}	µM	97.5	6.85	140	16.6
		T_{max}	hr	1.00	NC	1.00	NC
1000	5	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	660	70.2	1,280	141
		C_{max}	µM	265	7.89	260	19.6
		T_{max}	hr	1.00	NC	1.00	NC

$AUC_{0\text{-}24}$ area under the time concentration curve from 0 to 24 hrs; Cmax maximum concentration; hr hour(s); NA Not Applicable; NC not calculated; SE standard error; Tmax time of maximum concentration.

NHC concentrations in plasma from all control group animals at 0.5 hour were below the lower limit of quantitation of the bioanalytical method in Study Week 2.

Table 43: Mean Plasma MOV TK Parameters in Rats Following Oral Dosing of MOV: Study Week 13 (TT #[redacted]-1014)

				Sex					
				Female		Male		Sex-Combined	
Dose (mg/kg/day)	Group	Parameter	Units	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE
150	2	$AUC_{0\ 24\ hr}$	hr*µM	NA	NA	0.557	0.0499	NA	NA
		C_{max}	µM	NA	NA	0.402	0.0290	NA	NA
		T_{max}	hr	NA	NA	0.500	NC	NA	NA
200	3	$AUC_{0\ 24\ hr}$	hr*µM	0.755	0.0816	NA	NA	NA	NA
		C_{max}	µM	0.605	0.0685	NA	NA	NA	NA
		T_{max}	hr	0.500	NC	NA	NA	NA	NA
500	4	$AUC_{0\ 24\ hr}$	hr*µM	2.63	0.510	2.32	0.305	2.48	0.278
		C_{max}	µM	1.29	0.199	0.966	0.206	1.13	0.147
		T_{max}	hr	0.500	NC	0.500	NC	0.500	NC
1000	5	$AUC_{0\ 24\ hr}$	hr*µM	4.43	0.862	5.67	0.594	5.19	0.650
		C_{max}	µM	2.15	0.231	1.79	0.0994	1.95	0.215
		T_{max}	hr	0.500	NC	2.00	NC	0.500	NC

$AUC_{0\text{-}24}$ area under the time concentration curve from 0 to 24 hrs; Cmax maximum concentration; hr hour(s); NA Not Applicable; NC not calculated; SE standard error; Tmax time of maximum concentration.

MOV concentrations in plasma from all control group animals were above the lower limit of quantitation of the bioanalytical method in Study Week 13. These values were approximately 5.6% or less of the mean C_{max} value of the low dose group.

Table 44: Mean Plasma NHC TK Parameters in Rats Following Oral Dosing of MOV: Study Week 13 (TT #[redacted]-1014)

				Sex			
				Female		Male	
Dose (mg/kg/day)	**Group**	**Parameter**	**Units**	**Mean**	**SE**	**Mean**	**SE**
150	2	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	NA	NA	52.2	9.85
		C_{max}	µM	NA	NA	15.6	4.80
		T_{max}	hr	NA	NA	2.00	NC
200	3	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	67.6	9.09	NA	NA
		C_{max}	µM	57.2	12.3	NA	NA
		T_{max}	hr	0.500	NC	NA	NA
500	4	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	250	22.3	408	24.9
		C_{max}	µM	161	43.0	148	12.5
		T_{max}	hr	0.500	NC	1.00	NC
1000	5	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	706	166	1,120	81.3
		C_{max}	µM	301	64.5	279	20.3
		T_{max}	hr	0.500	NC	1.00	NC

$AUC_{0\text{-}24}$ area under the time concentration curve from 0 to 24 hrs; Cmax maximum concentration; hr hour(s); NA Not Applicable; NC not calculated; SE standard error; Tmax time of maximum concentration.

NHC concentrations in plasma from all control group animals at 0.5 hour were below the lower limit of quantitation of the bioanalytical method in Study Week 13.

No sex differences in plasma MOV TK were observed. However, slight, but consistent sex differences were observed in NHC TK, such that mean plasma NHC $AUC_{0\ 24\ hr}$ values in males were slightly higher than those in females in Study Weeks 2 and 13; and mean plasma NHC C_{max} was slightly higher in males than in females at 500 mg/kg/day in Study Week 2 (otherwise, mean NHC C_{max} values were generally similar in males and females at other doses and TK periods).

In Study Week 2, mean plasma MOV $AUC_{0\ 24hr}$ values were approximately dose proportional between 150 (males only) or 200 (females only) and 500 mg/kg/day (sex-combined), but mean sex-combined plasma MOV $AUC_{0\ 24hr}$ values were greater than dose proportional between 500 to 1000 mg/kg/day. Mean plasma MOV C_{max} values were approximately dose proportional between 150 (males), 200 (females) and 1000 mg/kg/day (sex-combined). In Study Week 13, mean plasma MOV $AUC_{0\ 24hr}$ values were greater than dose proportional between 150 (males only) or 200 mg/kg/day (females only) and 500 mg/kg/day (sex-combined), but were approximately dose proportional between 500 and 1000 mg/kg/day (sex-combined). Mean plasma MOV C_{max} values were approximately dose proportional between 150 (males only) or 200 mg/kg/day (females only) and 1000 mg/kg/day (sex-combined).

In Study Week 2, mean plasma NHC $AUC_{0\ 24hr}$ values in males were greater than dose proportional between 150 and 1000 mg/kg/day; mean plasma C_{max} values were greater than dose proportional between 150 and 500 mg/kg/day, and approximately dose proportional between 500 and 1000 mg/kg/day. In females, mean plasma NHC $AUC_{0\ 24hr}$ was

approximately dose proportional between 200 and 500 mg/kg/day, and slightly greater than dose proportional between 500 and 1000 mg/kg/day; mean plasma NHC C_{max} in females was slightly less than dose proportional between 200 and 500 mg/kg/day, and slightly greater than dose proportional between 500 and 1000 mg/kg/day. In Study Week 13, mean plasma NHC $AUC_{0\ 24hr}$ value in males and females were greater than dose proportional between 150 and 1000 mg/kg/day (males), and between 200 and 1000 mg/kg/day (females). Mean plasma NHC C_{max} in males was greater than dose proportional between 150 and 500 mg/kg/day, and approximately dose proportional between 500 and 1000 mg/kg/day. Mean plasma NHC C_{max} in females was approximately dose proportional between 200 and 1000 mg/kg/day.

After repeated daily dosing of MOV, mean plasma MOV $AUC_{0\ 24\ hr}$ and C_{max} values in Study Week 13 were consistently slightly to moderately higher than those achieved in Study Week 2. Mean plasma NHC $AUC_{0\ 24\ hr}$ values at 150 mg/kg/day in males and 200 mg/kg/day in females in Study Week 13 were slightly lower than those achieved in Study Week 2, while mean plasma NHC $AUC_{0\ 24hr}$ values at 500 and 1000 mg/kg/day in Study Week 13 were similar to those achieved in Study Week 2. Mean plasma NHC C_{max} values in males and females in Study Week 13 were generally similar to those achieved in Study Week 2; except at 150 mg/kg/day in males, when the mean plasma NHC C_{max} value in Study Week 13 was slightly lower than that obtained in Study Week 2; and at 500 mg/kg/day in females, when the mean plasma NHC C_{max} value in Study Week 13 was slightly higher than that obtained in Study Week 2. In Study Weeks 2 and 13, mean plasma NHC $AUC_{0\ 24\ hr}$ and C_{max} values were substantially higher than those obtained for plasma MOV.

Based on these findings, the NOEL was <150 mg/kg/day for males and 200 mg/kg/day for females. Based on adverse findings in long bone and/or cartilage in males (in addition to the notable decreased body weight gain) at ≥500 mg/kg/day and in females at 1000 mg/kg/day, the NOAELs were 150 mg/kg/day ($AUC_{0\ 24hr}$ of 52.2 µM*hr) in males (0.7-fold the clinical NHC $AUC_{0\ 24hr}$ at the 800 mg Q12H dose) and 500 mg/kg/day ($AUC_{0\ 24hr}$ of 250 µM*hr) in females (3.3-fold the clinical NHC $AUC_{0\ 24hr}$ at the 800 mg Q12H dose).

5.1.3.3.6 Oral MTD/7-Day Dose-Range-Finding in Dogs (TT #[redacted]-7826)

This 2-phase non-GLP study was conducted: (1) to identify the single-dose MTD of MOV when administered to dogs once via oral gavage (Phase A); and (2) to characterize the toxicity and TK of MOV and NHC when administered to dogs by oral gavage once daily for up to 7 consecutive days (Phase B) to select doses for a GLP 28-day toxicity and TK study (TT #[redacted]-7815). In Phase A, a single dose of 300, 500, 1000, or 2000 mg/kg was administered to beagle dogs (1/sex/group). Based on the Phase A results, animals in Phase B (2/sex/group) received up to 7 consecutive daily doses of 0, 100, 300, or 1000 mg/kg/day and were evaluated for standard inlife and postlife parameters, except histopathology was not performed.

During Phase A, no mortality occurred and clinical signs were limited to minimal, transient GI effects, including emesis and soft feces at ≥300 mg/kg. All Phase A animals lost weight by Day 3, which corresponded to decreases in food consumption.

During Phase B, 1 male administered 1000 mg/kg/day was euthanized on Day 4 due to marked clinical signs of toxicity (recumbency, pale mucous membranes, ulceration in the oral cavity, black tarry stool, tachycardia, and other indicators of shock). Surviving high-dose dogs were also necropsied on Day 4. Terminal necropsy for the 300 mg/kg/day animals was moved to Day 7 because similar clinical signs of poor and deteriorating physical condition began to manifest in the mid-dose animals at this time. Control and low-dose animals were euthanized as scheduled on Day 8. In general, treatment-related changes during Phase B (including decreased activity, emesis, diarrhea, and partial eyelid closure) were observed in males administered ≥300 mg/kg/day and in all MOV female groups. Progressive, dose-responsive mean body weight loss, compared to pretreatment weights, typically occurred by Day 4 in dogs administered ≥300 mg/kg/day and by Day 5 in the 100 mg/kg/day groups with correlative decreases in food consumption. Changes in hematology were limited to decreases in absolute lymphocyte counts in dogs administered ≥300 mg/kg/day. Multiple, dose-responsive changes in the clinical chemistry parameters, relative to standard reference ranges, occurred at doses ≥300 mg/kg/day. These changes included marked increases in AST (up to 30-fold at 1000 mg/kg/day; 2-fold at 300 mg/kg/day) as well as increased ALP, ALT (up to 5-fold at 1000 mg/kg/day only), total cholesterol, and triglycerides, with decreased potassium (K), chloride (Cl), and calcium (Ca).

Macroscopic observations occurred in all MOV-treated groups and were primarily associated with the GI tract (including the mouth, esophagus, and large and small intestines). These observations included the presence of red and/or darkened foci, discolored mucosa (dark, red, and/or green), and thickened mucosa. Dose-responsive, organ weight changes were noted most often in the reproductive organs as well as in the liver, spleen, and thymus of animals administered ≥300 mg/kg/day.

Study Day 1 TK parameters are not shown. Study Day 7 TK parameters are presented in [Table 45].

Table 45: Plasma TK Parameters for MOV and NHC after Multiple Oral Doses of MOV in Dogs (TT #[redacted]-7826)

Dose (mg/kg)	Analyte	t1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (µM)	AUC_{0-24} (µM*hr)
100	MOV	0.2	0.5	19.4	11.8
300[a]	MOV	0.6	0.5	68.3	705
100	NHC	5.7	0.9	239	637
300[a]	NHC	5.8	0.8	401	1431

AUC_{0-24} area under the time concentration curve from 0 to 24 hrs; Cmax maximum concentration; hr hour(s); N Number; t1/2 terminal half life; TK Toxicokinetic; Tmax time of maximum concentration.

[a] N 3; one dog had emesis 6 minutes after the dose and was excluded from calculations.

There were no meaningful differences in male and female TK parameters for NHC or MOV in dogs at any dose after single or repeated administration, and TK parameters were combined. AUC_{inf} and $AUC_{0\ 24}$ on Day 1 and Day 6 were dose dependent and approximately proportional at all doses. No accumulation of NHC occurred after daily dosing at 100 or 300 mg/kg/day.

In conclusion, MOV was tolerated in dogs administered a single dose of up to 2000 mg/kg. In the repeat-dose phase, the doses of 300 and 1000 mg/kg/day exceeded the MTD due to mortality, clinical signs of toxicity and adverse clinical pathology changes noted at these doses. Body weight loss was observed at 100 mg/kg/day beginning Day 5.

5.1.3.3.7 Oral 28-Day Toxicology and Toxicokinetics in Dogs with a 28-Day Recovery (TT #[redacted]-7815)

The objective of this study was to evaluate the toxicity of MOV and the TK profile of MOV and NHC, when MOV was administered once daily by oral gavage to dogs for 28 days.

Beagle dogs were assigned to 4 groups of 5 females and 5 males each that received 6, 17, or 50 mg/kg/day of MOV in 1% methylcellulose in deionized water or vehicle only, at a dose volume of 2 mL/kg. Two dogs/sex/group were dedicated to assess reversibility of potential findings during a 28-day recovery phase. The high dose was selected based on the body weight loss noted at 1000 mg/kg/day in the MTD/7-day dose-range-finding study in dogs (TT #[redacted]-7826).

Assessment of toxicity was based on mortality, clinical observations, body weights, food consumption, ophthalmic and ECG examinations, and clinical and anatomic pathology evaluations. Plasma drug concentrations of MOV and NHC in treated and control samples were determined.

Due primarily to marked weight loss, prolonged inappetence, and/or marked hematology findings, the treatment phase for animals given 17 or 50 mg/kg/day was terminated early. Animals at 50 mg/kg/day received their last dose on Day 12 or 14, while animals at 17 mg/kg/day received their last dose on Day 21 (males) or 22 (females). Animals from the

main phase were necropsied on the day following the last dose. Recovery necropsies for animals dosed with 50 mg/kg/day (2/sex/group) were performed on Study Day 23/24, whereas recovery animals at 17 mg/kg/day were necropsied at the end of the 28-day recovery phase. Animals in the control and low-dose groups received the intended 28 doses and were necropsied after the treatment phase (3/sex/group) or at the end of the 28-day recovery phase (2/sex/group).

Notable MOV-related clinical signs of toxicity were limited to the 17 and 50 mg/kg/day groups and included red or black feces, decreased activity, and red areas and/or mild hemorrhaging of the oral mucosa. Body weight losses occurred primarily in the 50 mg/kg/day group during treatment. High-dose recovery animals began to gain weight during their brief recovery periods (8 to 11 days). Correlative decreases in individual food consumption (considered as ≤25% consumed) occurred in the 50 mg/kg/day group. In general, for the 50 mg/kg/day males and females, individual food consumption began to decrease during the first week of treatment. Food consumption generally increased for the 50 mg/kg/day dogs when taken off treatment until their necropsy.

No MOV-related effects were noted on ophthalmic parameters, or on ECG rhythm, morphology, or quantitative measurements in male or female dogs postdose on Day 1, or following repeat dosing of 6 mg/kg/day during the last week of treatment (Day 28).

The most extensive test article-related gross findings at both the terminal and recovery necropsies were in males at 50 mg/kg/day and primarily consisted of red discoloration of several tissues, including different regions of the digestive tract (from oral mucosa and esophagus to large intestine) and in urinary bladder, gallbladder, or mediastinal tissue (among other tissues) in individual male dogs. The red discolorations were attributable to hemorrhage and are most likely the result of severe thrombocytopenia observed at ≥17 mg/kg/day in males and females (described below). Similar GI changes occurred in 1 female dosed with 50 mg/kg/day at terminal necropsy only. Discolorations (red/dark involving fewer tissues) were also present in both sexes in terminal animals dosed at 17 mg/kg/day. Most of the gross observations microscopically corresponded to hemorrhage. With the exception of 1 high-dose male with an oral ulcer, the areas of mucosal hemorrhage had histologically normal overlying epithelium, further supporting the assumption that the hemorrhages were likely secondary to extremely low (<14,000 × 10^3 cells/µL) platelet counts observed in animals dosed at ≥17 mg/kg/day.

Adverse histomorphological bone marrow changes affecting all hematopoietic cell lines and causing subsequent hematological abnormalities (including total WBC count, lymphocytes, neutrophils, reticulocytes, RBCs and platelets) occurred at doses ≥17 mg/kg/day with minor, nonadverse hematological changes at 6 mg/kg/day. The changes were relatively mild at Day 7 and more severe hematologic changes were not apparent until after 14 to 21 days of continuous dosing. The bone marrow changes were partially reversible or fully reversible following the ~1-week (for the 50 mg/kg/day group) or at least 1-month (for the 17 mg/kg/day group) recovery period, respectively (with essentially normal hematology after a longer recovery period at doses ≤17 mg/kg/day). Focal hemorrhages (mostly minimal) observed following the dosing period in several animals at ≥17 mg/kg/day (most prominently in the GI tract) were considered to be secondary to severe thrombocytopenia. An

erosion/ulcer was observed in the buccal mucosa and esophagus in a single male at 50 mg/kg/day. At recovery necropsy, some GI discoloration (reddening) was still present, predominantly in the large intestines, of animals dosed at 50 mg/kg/day, likely attributable to the short recovery period relative to other dose groups.

MOV and NHC TK parameters are presented in [Table 46] and [Table 47].

Table 46: Mean Plasma MOV TK Parameters Following Oral Dosing of MOV (TT #[redacted]-7815)

Dose (mg/kg/day)	Day 1 (Female/Male)			Day 28 (Female/Male)		
	Cmax (µM)	AUClast (µM*hr)	t½ (hr)	Cmax (µM)	AUClast (µM*hr)	t½ (hr)
6	0.47/0.61	ND/0.56	ND/1.18	0.46/0.38	ND/ND	ND/ND
17	2.02/2.88	0.68/2.96	ND/ND	Euth/Euth	Euth/Euth	Euth/Euth
50	7.83/8.38	6.89/5.34	0.853/1.87	Euth/Euth	Euth/Euth	Euth/Euth

AUClast area under the concentration time curve from time 0 through the last measurable concentration; Cmax maximum concentration; Euth euthanized (no data available); hr hour(s); ND not determined; t½ terminal elimination phase half life; TK toxicokinetic.

Table 47: Mean Plasma NHC TK Parameters Following Oral Dosing of MOV (TT #[redacted]-7815)

Dose (mg/kg/day)	Day 1 (Female/Male)			Day 28 (Female/Male)		
	Cmax (µM)	AUClast (µM*hr)	t½ (hr)	Cmax (µM)	AUClast (µM*hr)	t½ (hr)
6	5.83/4.82	7.48/6.91	2.51/1.08	6.29/6.29	9.41/9.64	4.26/9.05
17	17.67/15.43	30.86/28.43	9.09/7.74	Euth/Euth	Euth/Euth	Euth/Euth
50	50.15/54.01	126.92/110.72	6.26/8.38	Euth/Euth	Euth/Euth	Euth/Euth

AUClast area under the concentration time curve from time 0 through the last measurable concentration; Cmax maximum concentration; Euth euthanized (no data available); hr hour(s); NHC EIDD 1931 or N hydroxycytidine; t½ terminal elimination phase half life; TK toxicokinetic.

There were no meaningful differences in male and female TK parameters for NHC or MOV in dogs at any dose after single or repeated administration. Following single and multiple doses, MOV levels in dog plasma were low and quantifiable only through 1 to 2 hours postdose, resulting in mostly incomplete TK characterization. However, the metabolite NHC group peak exposure (C_{max}) increased in a generally dose-proportional manner and total (AUC_{last}) exposure increased in a greater-than-dose-proportional manner for males and females on Day 1. No or little accumulation was observed on Day 28 (or at dose group termination) for NHC at all doses.

In conclusion, the NOAEL and MTD for this study was 6 mg/kg/day (AUC_{last} 9.53 µM*hr, 0.13-fold the NHC exposure at the 800 mg Q12H human dose) primarily due to adverse bone marrow toxicity that affected all hematopoietic cell lines at ≥17 mg/kg/day (AUC_{last} of ~30 µM*hr [Day 1], 0.4-fold the NHC exposure at the 800 mg Q12H human dose). Hematologic changes were relatively mild at Day 7 with more severe changes apparent after 14 to 21 days of continuous dosing. The bone marrow changes were partially reversible or fully reversible following an approximately 1 week (for the 50 mg/kg/day group) or at least 1 month (17 mg/kg/day) recovery period, respectively.

5.1.3.4 Genotoxicity Studies

MOV potential to induce genomic DNA damage was comprehensively assessed in in vitro and in vivo genotoxicity assays. MOV and NHC induced mutations in the bacterial reverse mutation assay. MOV did not induce chromosome damage in in vitro or in vivo assays. To understand the in vivo relevance of in vitro mutagenicity, robust in vivo mutagenicity studies were performed in rats with MOV. The Pig-a mutagenicity and Big Blue® (c*II* Locus) transgenic rodent assays (conducted per OECD guidelines) included evaluation of rapidly (bone marrow) and slowly (liver) proliferating tissues using durations of exposure and doses (mg/kg) exceeding the therapeutic target. The results of these in vivo mutation models provide strong evidence that the in vitro mutagenicity is not relevant to in vivo mammalian systems.

5.1.3.4.1 Bacterial Reverse Mutation Assay (TT #[redacted]-7851) (Non-GLP)

This study evaluated the potential of NHC to induce reverse mutations at loci of TA98, TA100, TA1535, and TA1537 strains of *Salmonella typhimurium* and WP2 uvrA strain of *Escherichia coli* in the presence and absence of an exogenous metabolic activation system (S9) [Table 48].

Table 48: Precipitate and Toxicity Results (Non-GLP) Bacterial Reverse Mutation Assay (TT #[redacted]-7851)

Tester Strains	Without Metabolic Activation (µg/plate)		With Metabolic Activation (µg/plate)	
	Precipitate	Toxicity[a]	Precipitate	Toxicity
TA98	None	≥500	None	≥1500
TA100	None	≥500	None	≥1500
TA1535	None	≥1500	None	≥1500
TA1537	None	≥500	None	≥1500
WP2 uvrA	None	None	None	None

[a] Toxicity is defined as at least moderately reduced background lawn or 50% reduction in revertants compared to negative controls.

Under the conditions of this study, NHC was positive in *Escherichia coli* strain WP2 uvrA with and without metabolic activation at concentrations ≥5 µg/plate, and negative in *Salmonella typhimurium* strains TA98, TA100, TA1535, and TA1537 with and without activation.

5.1.3.4.2 Bacterial Reverse Mutation Assay (TT #[redacted]-7810) (GLP)

MOV was evaluated for mutagenic activity in the in vitro bacterial reverse mutation assay. Five tester strains of *Salmonella typhimurium* (TA1537, TA98, TA100, TA102, and TA1535) and *Escherichia* coli strain (WP2 uvrA) were used for mutagenicity testing. MOV was prepared as a stock formulation in dimethyl sulfoxide at concentrations up to 50 mg/mL for each assay. Mutagenicity testing was performed in triplicate at each concentration with and without an Aroclor™ 1254-induced rat liver S9 metabolic activation system.

Based on the results of a range-finding assay, MOV was tested in the mutagenicity assay at concentrations of 25.0, 50.0, 100, 250, 500, 1000, 2500, and 5000 µg/plate in triplicate in strains WP2uvrA and TA102 (with and without S9); 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 25.0, 50.0, 100, 250, 500, and 1000 µg/plate in strains TA1537, TA98, TA100, and TA1535 with S9; and 50.0, 100, 250, 500, 1000, 2500, and 5000 µg/plate in strains TA1537, TA98, TA100, and TA1535 without S9 using the plate incorporation method. Precipitates were not observed in any strain either with or without metabolic activation. Cytotoxicity (i.e., reduction in the background lawn and/or mean number of revertant colonies) was observed at 100 µg/plate in TA1537 with metabolic activation; at ≥500 µg/plate in TA1537 and TA100 with metabolic activation; and at 1000 µg/plate in TA98 with metabolic activation.

Increases in the number of revertant colonies as compared with the vehicle control were observed at ≥25.0 µg/plate in TA102 and WP2uvrA strains with metabolic activation; at ≥500 µg/plate in WP2uvrA strain without metabolic activation; and at ≥1000 µg/plate in TA102 strain without metabolic activation. Therefore, a follow-up phenotype test was conducted.

For the phenotype testing, 50 to 100 colonies were restreaked from the mutagenicity plates of strains TA102 (5000 µg/plate without metabolic activation and 100 µg/plate with metabolic activation) and WP2uvrA (5000 µg/plate with and without metabolic activation) onto minimal glucose plates with biotin. Additionally, the same colonies were restreaked onto control nutrient agar plates. The control plates were used to demonstrate that with the presence of histidine and tryptophan that the colonies would grow (both true revertants and phenocopies) and demonstrate that the strains still exhibit normal growth patterns. For both strains with and without metabolic activation, ≥95% colony growth was observed on the streaked minimal glucose plates with biotin and nutrient agar plates, therefore confirming that all colonies are true revertants.

Overall, criteria for a negative response were met for strains TA1537, TA98, TA100, and TA1535 with and without metabolic activation and criteria for a positive response were met for strains TA102 and WP2uvrA, both with and without metabolic activation. The data from the vehicle and positive controls demonstrated the validity and sensitivity of this test system for detecting chemical mutagens with and without metabolic activation.

The mechanism underlying the positive bacterial mutagenicity result is likely to be a result of incorporation into the bacterial DNA. The 5´-triphosphate metabolite of MOV (NHC-TP) is a ribo- and not deoxy-nucleotide, and thus the ribonucleotide itself is not expected to be significantly incorporated into eukaryotic cell DNA. Follow-up studies in two distinct rodent mutagenicity models confirmed a lack of translation of bacterial mutagenicity to in vivo models (TT #[redacted]-7808) and (TT #[redacted]-9025). The lack of a mutagenic effect in vivo may relate to differences in metabolism, pharmacokinetics, exposure, replication, and DNA repair processes within in vivo mammalian models compared with in vitro test conditions [Ref. 4.3: 05JRSC, 05JRRY].

5.1.3.4.3 In Vitro Micronucleus Assay (TT #[redacted]-7806)

MOV was evaluated for the potential to induce micronuclei in TK6 cells during short (4-hour) and long (27-hour) incubations with or without an exogenous metabolic activation system. TK6 cultures were treated with the test article, positive control or vehicle control in the presence and absence of an Aroclor™ 1254-induced rat liver S9 microsomal fraction. For the 4-hour treatment without activation micronucleus assay, the concentrations selected for micronucleus analysis were as follows (with percent cytotoxicity): 82.5 µg/mL (12%), 165 µg/mL (18%), and 330 µg/mL (23%). For the 27-hour treatment without activation micronucleus assay, the concentrations selected for micronucleus analysis were as follows (with percent cytotoxicity): 2.58 µg/mL (0%), 61.9 µg/mL (26%), and 248 µg/mL (58%). For the 4-hour treatment with activation micronucleus assay, the concentrations selected for micronucleus analysis were as follows (with percent cytotoxicity): 2.58 µg/mL (2%), 20.6 µg/mL (28%), and 124 µg/mL (56%). Micronuclei were evaluated in 2000 cells per concentration. No statistically significant increases in the percent of micronucleated cells were noted between test article-treated cultures and the concurrent vehicle control under any assay condition.

The percent of micronucleated cells in vehicle and positive control cultures were comparable to the respective historical control data. MOV was negative for inducing micronuclei in TK6 cells in the 4-hour treatments with and without metabolic activation and in the 27-hour treatment without metabolic activation under the conditions of this test system. The percent of micronucleated cells in vehicle and positive control cultures were comparable to the respective historical control data.

5.1.3.4.4 In Vivo Micronucleus Assay of MOV by Oral Gavage in Sprague-Dawley Rats (TT #[redacted]-7816)

The objective of this study was to assess the potential of MOV to induce micronuclei in polychromatic erythrocytes in rat bone marrow following 2 consecutive days of treatment when given by oral gavage to SD rats (6 rats/sex/group) at doses of 500, 1000, or 2000 mg/kg/day at a dose volume of 28.6 mL/kg. Animals in the vehicle control group were similarly dosed with 1% methylcellulose at a dose volume of 28.6 mL/kg, while animals in the positive control group received a single 60 mg/kg dose of cyclophosphamide monohydrate on Day 2 at a dose volume of 10 mL/kg. The first 5 rats/sex/group were utilized for bone marrow collection.

Results from this study indicate that MOV did not produce statistically significant or dose-dependent increases in the %MN-PCEs in male or female rats at any dose level compared to the vehicle controls. No bone marrow cytotoxicity (decreases in PCE:TE ratios) was noted in any male or female rats at any MOV dose level. Group mean values for %MN-PCEs and PCE:TE ratios for the vehicle and positive controls were comparable to the 95% historical control intervals obtained by [redacted], demonstrating the acceptability of the assay.

Therefore, MOV was negative for clastogenic activity and/or disruption of the mitotic apparatus under the conditions of this assay.

5.1.3.4.5 In Vivo Mammalian Peripheral Blood Erythrocyte Pig-a Mutation Assay in Rat (TT #[redacted]-7808)

The objective of this study was to determine the potential genotoxicity of MOV, when given by daily oral gavage for 28 days to SD rats using the phosphatidyl inositol glycan class A gene (Pig-a) mutation assay on circulating blood erythrocytes and to better understand if the mutation effects observed in bacteria are relevant in a whole animal mammalian system. The study design is presented in [Table 49].

Table 49: Experimental Design (TT #[redacted]-7808)

Group No.	Test Material	Dose Level (mg/kg/day)	Dose Volume (mL/kg)	Dose Concentration (mg/mL)	No. of Animals Main Study Males
1	Vehicle Control	0	10	0	6
2	MOV	50	10	5	6
3	MOV	150	10	15	6
4	MOV	500[a]	10	50	6
5	Positive Control	20	10	2	4

[a] Doses higher than 500 mg/kg/day produced notable effects on body weight gain in SD rats. This dose was associated with NHC $AUC_{0\text{-}24}$ hr and Cmax exposure higher than the human NHC $AUC_{0\text{-}24}$ hr and Cmax exposure, based on toxicokinetic measurements from the from Oral 28-Day Toxicology and Toxicokinetics in Rats With a 14-Day Recovery (TT #[redacted]-7814).

No mortalities occurred during this study. No MOV-related clinical observations occurred during this study. There were no MOV-related changes in body weights.

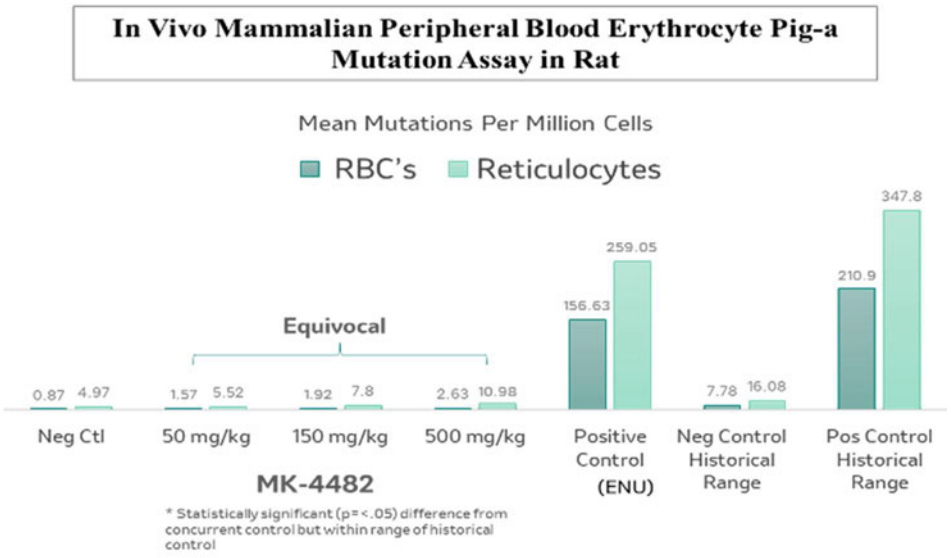
To determine the potential genotoxicity of MOV by Pig-a mutation assay, blood samples were collected on Day 29 by abdominal aorta and were analyzed by flow cytometry. The negative and positive controls were within acceptance criteria. All the acceptance criteria were fulfilled, and therefore the test was concluded as valid.

No substantial reduction in the %RETs was observed for any of the MOV-treated groups (Groups 2, 3, and 4) when compared to the concurrent negative control (Group 1) value.

Therefore, MOV did not cause cytotoxicity following the administration of a daily oral administration up to 500 mg/kg/day for 28 consecutive days to male rats.

MOV treatment at doses up to 500 mg/kg/day resulted in a mutation rate in red blood cells and reticulocytes similar to spontaneous background rates of untreated laboratory historical control animals [Figure 10]. The mean RBC and RET mutation rates at the highest dose (500 mg/kg) were 2.6 and 10.98 mutations per million cells, respectively, each well within the historical control range (and 95% upper limit) for untreated control animals observed in the laboratory for RBC (0.4-7.78) and RET (0.57-16.08) and are thus considered to be not biologically meaningful. However, when compared to the concurrent negative control group, several MOV dose groups had statistically significant increases ($p \leq 0.05$) in mutant RBCs or RETs (RETs at 500 mg/kg/day and RBC at all dose levels). These increases relative to the concurrent control did not demonstrate a statistically significant dose-related trend when evaluated with an appropriate trend test and thus, 2/3 criteria for negative response and 1/3 criteria for positive response were met. According to the study protocol, all 3 criteria for positive or negative must be met, otherwise the assay results are categorized as 'equivocal', aligned with recommendations by the International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT) Workgroup for the in vivo Pig-a assay[Ref. 4.3: 05RB64].

Figure 10: MOV In Vivo Mammalian Peripheral Blood Erythrocyte Pig-a Summary Results (TT #[redacted]-7808)



ENU N ethyl N nitrosourea; MK 4482 Molnupiravir or MOV; Neg Ctl Negative Control; Pos Positive; RBCs Red blood cells

In conclusion, following the criteria for interpretation of results, MOV treatment resulted in equivocal results with regard to mutagenic effects to the RBCs and circulating RETs of male rats when administered up to 500 mg/kg/day for 28 consecutive days.

According to ICH S2 (R1) guideline on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use, "Examples of results that are not considered biologically meaningful include:

i. Small increases that are statistically significant compared with the negative or solvent control values but are within the confidence intervals of the appropriate historical control values for the testing facility.

ii. Weak/equivocal responses that are not reproducible."

According to WHO/IPCS Harmonized Scheme on mutagenicity testing for chemical risk assessment [Ref. 4.3: 06FT2G], a second in vivo test is recommended as follow up to an equivocal in vivo mutagenicity result which should be "chosen on a case-by-case basis (ordinarily on a different end point or in a different tissue, depending on toxicokinetics, metabolism and mode of action); proceed according to 'positive' or 'negative'". The follow up in vivo assay chosen in this case was the Big Blue® Transgenic F344 Rat assay (*cII* locus). The Big Blue Assay is a Transgenic Rodent (TGR) mutation assay, described in OECD Test Guideline 488 (OECD, 2020). Mutation frequency was evaluated in a rapidly proliferating tissue, the bone marrow and a slowly proliferating tissue, the liver.

5.1.3.4.6 In Vivo Mutation Assay at the cII Locus in Big Blue® Transgenic F344 Rats (TT #[redacted]-9025)

The purpose of this assay was to determine the effect of MOV on mutant frequency at the *cII* gene in liver and bone marrow following daily oral gavage administration to male transgenic Fischer 344 Big Blue® rats for 28 days.

MOV was administered at the following dose levels: 0 (vehicle control), 50, 150 and 500 mg/kg/day (Groups 1-4, respectively), to six male Fischer 344 Big Blue® rats per group. 1% methylcellulose (400 cps) in deionized water was used as the vehicle. The dosing volume was 10 mL/kg. The high dose of 500 mg/kg/day was selected based on physical signs, including hunched posture and ruffled fur, and hematological changes observed in Fischer 344 rats orally administered MOV at 500 mg/kg/day for 7 days in a dose range-finding study (TT #[redacted]-9027).

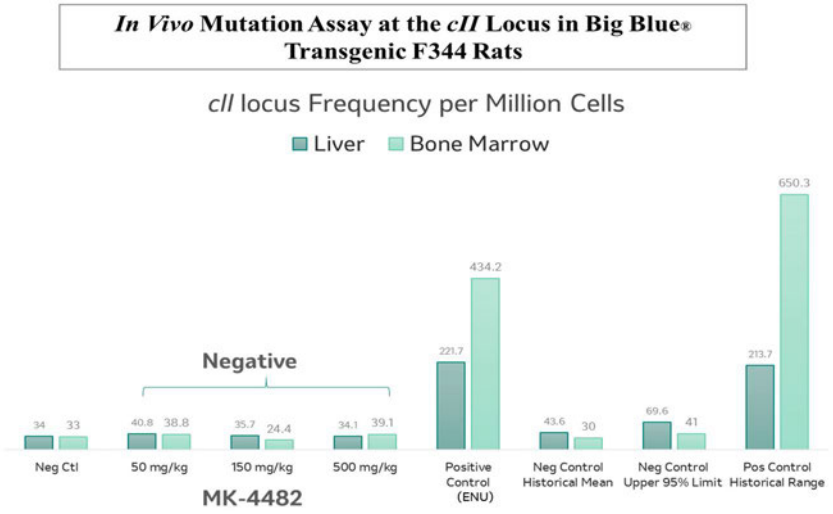
Assessment of tolerability was based on mortality, clinical observations, body weights, and food consumption. Animals were sacrificed by CO_2 overdose on Day 31. At necropsy, the liver (right medial lobe) and bone marrow were collected, flash frozen in liquid nitrogen and stored in a freezer set to -80°C. These tissues from the first five surviving animals/group were processed for DNA isolation and analysis of cII mutants, along with the DNA from the packaging positive controls

DNA isolated from previous study, positive control animals (F344 transgenic male rats exposed to N ethyl-N-nitrosourea (ENU) by oral gavage, at 20 mg/kg/day on 6 non-consecutive days) was used as a packaging positive control. ENU is a potent direct acting mutagen, demonstrated to be mutagenic in the target tissues.

There were no unscheduled deaths. Hunched posture was observed in 2 animals at 500 mg/kg/day. Compared to the vehicle control group, a decrease in mean body weight gain was noted at 500 mg/kg/day (-21%), resulting in a decreased body weight (4.22%). There were no notable changes in food consumption.

Treatment with MOV in 1% methylcellulose (400 cps) in deionized water did not cause a statistically elevated mutant frequency at the cII gene in the liver or bone marrow of Big Blue® rats, when compared to controls. The ENU treatment produced a statistically significant increase in mutant frequencies for both tissues tested, demonstrating the utility of the test system to detect and quantify induced mutants, following exposure to a known direct acting mutagen. [Figure 11].

Figure 11: MOV In Vivo Mutation Assay at the *cII* Locus in Big Blue® Transgenic F344 Rats Summary Results (TT #[redacted]-9025)



ENU N ethyl N nitrosourea; MK 4482 Molnupiravir or MOV; Neg Ctl Negative Control; Pos Positive

Under the conditions of this study, the administration of MOV at doses up to and including 500 mg/kg/day was negative for the induction of *cII* mutants in the liver and bone marrow of male transgenic Fischer 344 Big Blue® rats.

Transgenic and Pig-a rodent assays have demonstrated the capacity to sensitively detect in vivo mutagenic nucleotide analogs. Similar to MOV, an antiviral pyrimidine nucleoside analog, 5-(2-chloroethyl)-2 -deoxyuridine (CEDU) was positive in the Ames assay but negative in the in vitro and in vivo chromosomal damage assays [Ref. 4.3: 05R8C8] [Ref. 4.3: 05R7QV]. However, CEDU is a deoxynucleotide while MOV is a ribonucleotide and CEDU (unlike MOV) was clearly positive in a comparable transgenic rodent mutagenicity assay and Pig-a assay [Ref. 4.3: 05R8C8] [Ref. 4.3: 05R7QV]. CEDU was positive in the Mutamouse™ transgenic mutations assay [Ref. 4.3: 05R8C8] and showed robust dose-related increases in Pig-a mutant reticulocytes and mutant erythrocytes.

In conclusion, in two distinct rodent mutagenicity models, the impact of MOV treatment on mutation rates was not differentiable from background. A minimal equivocal increase in mutant frequency relative to vehicle control in the peripheral blood erythrocyte Pig-a mutation assay (TT #[redacted]-7808) was not reproduced in the Big Blue® Transgenic F344 rat assay (TT #[redacted]-9025). Consistent with ICH S2 (R1) (an equivocal result which is not reproducible is considerable overall negative) and based on the overall mutagenicity assessment conducted according to the criteria of the WHO IPCS scheme for mutagenicity testing (Eastmond 2009, figure 1 in [Ref. 4.3: 06FT2G]), the overall result from the in vivo mutagenicity assessment was negative.

5.1.3.4.7 Other: Genotoxicity Data from Independent External Laboratory

An in vitro mutagenicity study was performed by an independent academic laboratory at the University of North Carolina demonstrating a concentration-dependent increase in rate of mutation in mammalian cells (CHO cells) at the hprt locus after 30 days of continuous in vitro exposure to NHC [Ref. 4.3: 06CYGC]. The assay conditions were significantly different from standard protocols conducted under regulatory test guidelines (OECD TG Test No. 476: In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the hprt and xprt genes), including significantly longer duration of exposure to test article (standard duration of exposure is 3-6 hours total) which makes interpretation of the results and comparison with existing published HPRT assay data problematic, and lack of assessment for cytotoxicity which can confound test results. Furthermore, the NHC material used in the assay was of uncertain purity, with no available information on stability or impurity characterization. As such, the information on this nonstandard in vitro mutagenicity study does not meaningfully inform on human risk.

5.1.3.5 Carcinogenicity Studies

No carcinogenicity studies have been completed.

5.1.3.6 Reproductive Toxicity Studies

5.1.3.6.1 A Fertility Study by Oral Gavage Administration in Female Rats (TT [redacted]-9000)

The objective of this study was to test for potential effects on fertility in female rats resulting from once daily oral administration of MOV beginning approximately 2 weeks before cohabitation, and through mating and implantation. In addition, the TK profile of NHC was characterized.

Female Crl:CD(SD) rats, approximately 13 weeks old at start of dose administration, were assigned to 4 groups of 30 females each (22/group for the main study and 8/group for the TK phase). Females were administered 100, 250, or 500 mg/kg/day of MOV in vehicle (1.0 % methylcellulose in deionized water) or vehicle only, once daily by oral gavage beginning 2 weeks prior to cohabitation, during cohabitation (up to 21 days) with untreated breeder males, and continuing until GD 7. The dosing volume was 10 mL/kg. The high dose was chosen based on unacceptable maternal toxicity observed at 1000 mg/kg/day in a previous pEFD toxicity study in rats (TT #[redacted]-7054).

Assessment of general toxicity was based on mortality, clinical signs, body weights, food consumption, and macroscopic examination. Assessment of reproductive performance was based on estrous cyclicity (pre-dose and during the premating dosing phase), mating, fertility, and ovarian and uterine examinations on GD 13. Plasma NHC concentrations were determined in treated and control samples collected from rats in the TK phase on Study Day 15.

All MOV-treated animals survived until scheduled termination. There were no MOV-related clinical signs, macroscopic observations, or effects on mean female body weights, or mean food consumption values in any group. There were no MOV-related effects on estrous cyclicity, mating, fertility, pregnancy indices, or early embryonic development.

The NHC TK parameters are presented in the following table [Table 50].

Table 50: Mean Plasma NHC TK Parameters in Female Rats Following Oral Dosing with MOV: Study Day 15 (TT #[redacted]-9000)

				Sex	
				Female	
Dose (mg/kg/day)	**Group**	**Parameter**	**Units**	**Mean**	**SE**
100	2	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	14.9	2.44
		C_{max}	µM	7.41	1.56
		T_{max}	hr	0.500	NC
250	3	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	61.4	9.72
		C_{max}	µM	31.5	4.57
		T_{max}	hr	1.00	NC
500	4	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	157	17.1
		C_{max}	µM	71.4	2.92
		T_{max}	hr	1.00	NC

$AUC_{0\text{-}24hr}$ area under the concentration time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} maximum concentration; NC Not Calculated; SE standard error; T_{max} time of maximum concentration.

NHC concentrations in plasma from all control group animals at 0.5 hour postdose were below the lower limit of quantitation of the bioanalytical method.

Following oral administration of MOV to female rats on Study Day 15, mean plasma NHC $AUC_{0\ 24hr}$ and C_{max} values were generally greater than dose proportional between 100 and 250 mg/kg/day, and were approximately dose proportional between 250 and 500 mg/kg/day.

In conclusion, there was no MOV-related maternal toxicity or effects on fertility and early embryonic development. Based on these results, the NOEL/NOAEL for general toxicity and female fertility parameters was ≥500 mg/kg/day ($AUC_{0\ 24hr}$ 157 µM *hr, 2.1-fold the clinical NHC exposure at 800 mg Q12H).

5.1.3.6.2 A Fertility Study by Oral Gavage Administration in Male Rats (TT [redacted]-9012)

The objective of this study was to test for potential effects on fertility in male rats resulting from once daily oral administration of MOV beginning approximately two weeks before cohabitation, through mating, and until the day prior to sacrifice (approximately 6 weeks total). In addition, the TK profile of NHC was characterized.

Male Crl:CD(SD) rats (approximately 11 weeks old at start of dose administration) were assigned to 4 groups of 30 males each (22 rats/group for the main study and 8 male rats/group for the TK phase). Males were administered 100, 250, or 500 mg/kg/day MOV in vehicle (1.0% methylcellulose in deionized water) or vehicle only once daily by oral gavage for 14 days before cohabitation, during cohabitation with untreated female rats, and continuing through Study Day 46. The dosing volume was 10 mL/kg. The high dose was chosen based on excessive decrements in weight gain and food consumption observed at 1000 mg/kg/day over the course of a 3-month oral toxicity study in rats (TT #[redacted]-1014).

Assessment of general toxicity was based on mortality, clinical signs, body weights, food consumption, and macroscopic observations. Assessment of reproductive performance was based on mating, fertility, and ovarian and uterine examinations of the untreated female rats. Plasma NHC concentrations were determined in treated and control samples collected from rats in the TK phase on Study Day 15.

There were no MOV-related deaths, clinical signs, or macroscopic observations in male rats. At 500 mg/kg/day, mean male body weights, body weight gains, and food consumption values were reduced relative to respective mean control values. Mean body weight gain for the entire dose period was 21.3% below control. Mean food consumption values were reduced up to 11.5% below control. The pregnancy, mating, and fertility indices were comparable among the four dose groups. There were no MOV-related effects on early embryonic development.

The NHC TK parameters are presented in the following table [Table 51].

Table 51: Mean Plasma NHC TK Parameters in Male Rats Following Oral Dosing of MOV: Study Day 15 (TT #[redacted]-9012)

				Sex	
				Males	
Dose (mg/kg/day)	**Group**	**Parameter**	**Units**	**Mean**	**SE**
100	2	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	45.6	3.93
		C_{max}	µM	23.2	4.38
		T_{max}	hr	1.00	NC
250	3	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	179	12.7
		C_{max}	µM	64.6	7.77
		T_{max}	hr	1.00	NC
500	4	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	463	29.0
		C_{max}	µM	129	9.86
		T_{max}	hr	1.00	NC

$AUC_{0\text{-}24hr}$ area under the concentration time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} maximum concentration; NC Not Calculated; SE standard error; T_{max} time of maximum concentration.

NHC concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation of the bioanalytical method.

Following oral administration of MOV at doses of 100, 250, and 500 mg/kg/day on Study Day 15, mean plasma NHC $AUC_{0\ 24hr}$ values were greater than dose proportional, and mean plasma NHC C_{max} values were approximately dose proportional across all doses.

In conclusion, MOV-related general toxicity was limited to the 500 mg/kg/day group and consisted of reductions in mean body weights, body weight gains, and food consumption relative to concurrent controls. These changes were nonadverse based on the magnitude of the effects and since they were not associated with evidence of impaired general condition of the animals. There were no MOV-related effects on fertility or early embryonic development. Based on these results, the NOEL was 250 mg/kg/day for general toxicity and ≥500 mg/kg/day for fertility parameters. The NOAEL for both general toxicity and fertility in males was ≥500 mg/kg/day ($AUC_{0\ 24hr}$ 463 µM*hr, 6.1-fold the clinical NHC exposure at 800 mg Q12H).

5.1.3.6.3 Preliminary Oral Embryo-fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats (TT #[redacted]-7054)

The objectives of this GLP-compliant pEFD study were to evaluate the potential for developmental toxicity of MOV in rats following oral administration from GD 6 through 17, and to evaluate the maternal TK profile of MOV and NHC on GD 15.

Mated female Crl:CD(SD) rats (GD 0 day of confirmed mating) were assigned to 5 groups of 16 presumed pregnant females each (with 8 per group assigned to the cesarean section component of the study; 8 per group assigned to TK evaluations). The animals were approximately 10 weeks of age at study start. From GD 6 through 17, females received 100, 200, 500, or 1000 mg/kg/day of MOV in vehicle (1.0% methylcellulose in deionized water) or vehicle only, once daily by oral gavage. The high dose was the limit dose for developmental and reproductive toxicity studies as per the ICH S5(R3) guideline. The dosing volume for all animals was 10 mL/kg.

Maternal toxicity was assessed based on mortality, clinical observations, body weights, food consumption, and gross examination limited to the thoracic and abdominal viscera. Plasma MOV and NHC concentrations were determined in samples collected on GD 15 from a subset of non-fasted rats in all groups. On GD 21, all surviving females were euthanized, gravid uterine weights were recorded, and the uterine contents of each female were examined. Evaluation of developmental toxicity was based on embryonic/fetal viability (as assessed by numbers of corpora lutea, implantations, and live fetuses per pregnant female), fetal weights and sex ratios, and fetal external, coronal, visceral, and skeletal morphology. Gross placental morphology was evaluated.

In addition to body weight losses in the two females that led to early euthanasia on GD 10, there were transient MOV-related effects on average mean maternal body weight and body weight gain in females surviving to scheduled cesarean section at 1000 mg/kg/day. Mean maternal body weight gain in females assigned to the cesarean section component of the study were reduced at the beginning of the dose period (81% less than controls on GD 6 to 10) followed by gains that were comparable to controls for the remainder of the dose period and higher than controls following the dose period. Therefore, mean maternal body weight over the course of the study (GD 6 to 21) was comparable to controls. Associated with the early effects on maternal body weight, there were transient MOV-related reductions in mean maternal food consumption at 1000 mg/kg/day (25% less than controls for GD 6 to 8).

There were no MOV-related effects on body weight or food consumption at ≤500 mg/kg/day, and no MOV-related clinical signs occurred at any dose level tested.

There were no gross findings in the thoracic and abdominal viscera in any group.

At 1000 mg/kg/day, developmental toxicity included postimplantation loss, fetal malformations and variations, and reduced fetal growth. A MOV-related increase in postimplantation loss was observed in the 1000 mg/kg/day group (22.0%, versus 6.3% in controls). MOV-related malformations at 1000 mg/kg/day included abnormal and/or small eye/eye socket, absent kidney, rib malformations (primarily detached ribs), thoracic and

lumbar vertebra malformations, and variations were limited to cervical ribs and trace supernumerary ribs. There were MOV-related reductions in mean live fetal body weights (23.5% and 26.4% less than controls in female and male fetuses, respectively) and associated delays in skeletal ossification (increased incidences of incomplete ossification of thoracic vertebrae and/or sternebrae and reduced mean number of ossified sacrocaudal vertebrae).

Developmental toxicity at 500 mg/kg/day was limited to decreased mean fetal body weights (6.7% and 10.8% relative to concurrent controls in female and male fetuses, respectively). While this finding was initially considered of uncertain relationship to treatment in this study, this finding repeated in the subsequent definitive EFD study in rats at 500 mg/kg/day (TT #[redacted]-7000) and was consequently attributed to MOV treatment.

Slightly increased incidences of cervical ribs noted at 200 and 500 mg/kg/day and a rib malformation (detached rib) observed in one fetus at 200 mg/kg/day were initially considered of uncertain relationship to treatment. However, given that no MOV-related skeletal malformations or variations were observed in a subsequent definitive EFD study in rats at doses up to 500 mg/kg/day (TT #[redacted]-7000), these findings were incidental and unrelated to MOV treatment.

The MOV and NHC toxicokinetic parameters are presented in [Table 52] and [Table 53].

Table 52: Mean Plasma MOV TK Parameters in Pregnant Rats Following Oral Dosing of MOV: Gestation Day 15 (TT #[redacted]-7054)

				Sex	
				Female	
Dose (mg/kg/day)	**Group**	**Parameter**	**Units**	**Mean**	**SE**
100	2	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	0.165	0.0399
		C_{max}	µM	0.116	0.0243
		T_{max}	hr	0.500	NC
200	3	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	0.272	0.0231
		C_{max}	µM	0.215	0.0358
		T_{max}	hr	0.500	NC
500	4	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	1.31	0.137
		C_{max}	µM	0.614	0.115
		T_{max}	hr	0.500	NC
1000	5	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	2.94	0.183
		C_{max}	µM	0.827	0.137
		T_{max}	hr	1.00	NC

$AUC_{0\text{-}24hr}$ area under the concentration time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} maximum concentration; NC Not Calculated; SE standard error; T_{max} time of maximum concentration.
a MOV concentrations in plasma from all control group animals at 1 hour postdose were below the lower limit of quantitation of the bioanalytical method.

Table 53: Mean Plasma NHC TK Parameters in Pregnant Rats Following Oral Dosing of MOV: Gestation Day 15 (TT #[redacted]-7054)

				Sex	
				Female	
Dose (mg/kg/day)	**Group**	**Parameter**	**Units**	**Mean**	**SE**
100	2	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	22.5	1.56
		C_{max}	µM	12.1	2.47
		T_{max}	hr	0.500	NC
200	3	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	45.7	4.68
		C_{max}	µM	26.0	4.99
		T_{max}	hr	0.500	NC
500	4	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	217	25.3
		C_{max}	µM	103	16.3
		T_{max}	hr	1.00	NC
1000	5	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	570	62.2
		C_{max}	µM	207	48.4
		T_{max}	hr	1.00	NC

$AUC_{0\text{-}24hr}$ area under the concentration time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} maximum concentration; NC Not Calculated; SE standard error; T_{max} time of maximum concentration.
a NHC concentrations in plasma from all control group animals at 1 hour postdose were below the lower limit of quantitation of the bioanalytical method.

Mean plasma MOV and NHC $AUC_{0\ 24hr}$ values were approximately dose proportional between 100 and 200 mg/kg/day, and greater than dose proportional between 200 and 1000 mg/kg/day. Mean plasma MOV C_{max} values were approximately dose proportional between 100 and 500 mg/kg/day, and less than dose proportional between 500 and 1000 mg/kg/day. Mean plasma NHC C_{max} values were approximately dose proportional between 100 and 200 mg/kg/day, greater than dose proportional between 200 and 500 mg/kg/day, and approximately dose proportional between 500 and 1000 mg/kg/day.

In conclusion, maternal toxicity, including early sacrifice of 2 dams occurred at 1000 mg/kg/day (NHC $AUC_{0\ 24hr}$ 570 µM*hr, 7.5-fold the human NHC $AUC_{0\ 24hr}$ exposure at 800 mg Q12H). There was no maternal toxicity at 500 mg/kg/day (NHC $AUC_{0\ 24hr}$ 217 µM *hr, 2.9-fold the human AUC at 800 mg Q12H). Developmental toxicity also occurred at 1000 mg/kg/day and included postimplantation loss, fetal malformations (eye/eye socket, kidney, axial skeleton) and variations (cervical ribs and trace supernumerary ribs) and reduced fetal growth (reductions in body weight and ossification). Developmental toxicity at 500 mg/kg/day was limited to a reduction in mean fetal body weights (6.7% and 10.8% in female and male fetuses, respectively). There was no developmental toxicity at ≤200 mg/kg/day (NHC $AUC_{0\ 24hr}$ 45.7 µM*hr, 0.6-fold the human $AUC_{0\ 24hr}$ at 800 mg Q12H).

5.1.3.6.4 Oral Embryo-fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats (TT #[redacted]-7000)

The objectives of this study were to evaluate the potential for developmental toxicity of MOV in rats following oral administration from GD 6 through 17 and to evaluate the maternal TK profile of NHC on GD 15.

Mated female Crl:CD(SD) rats (GD 0 day of confirmed mating) were assigned to 4 groups of 28 presumed pregnant females each (with 20 per group assigned to the cesarean section component of the study; 8 per group assigned to TK evaluations). The animals were approximately 10 weeks of age at study start. From GD 6 through 17, females received 100, 250, or 500 mg/kg/day of MOV in vehicle (1.0% methylcellulose in deionized water) or vehicle only, once daily by oral gavage. The high dose was chosen based on unacceptable maternal toxicity observed at dose levels 1000 mg/kg/day in a previous preliminary embryo-fetal developmental toxicity study in rats (TT #[redacted]-7054). The dosing volume for all animals was 10 mL/kg.

Assessment of maternal toxicity was based on mortality, clinical observations, body weights, food consumption, and gross examination limited to the thoracic and abdominal viscera. Plasma NHC concentrations were determined in samples collected on GD 15 from a subset of non-fasted rats in all groups. On GD 21, all surviving females were euthanized, gravid uterine weights were recorded, and the uterine contents of each female were examined. Evaluation of developmental toxicity was based on embryonic/fetal viability (as assessed by numbers of corpora lutea, implantations, and live fetuses per pregnant female), fetal weights and sex ratios, and fetal external, coronal, visceral, and skeletal morphology. Gross placental morphology was evaluated.

All females survived to scheduled termination. At 500 mg/kg/day, there was a MOV-related reduction in mean maternal body weight gain from GD 6 to 8 (40% less than controls), resulting in a slight reduction in the overall mean gain for the dose period (8.4% less than controls from GD 6 to 18). An associated MOV-related reduction in mean maternal food consumption also occurred from GD 6 to 8 at 500 mg/kg/day (13% less than controls). There were no MOV-related effects on maternal body weight or food consumption at ≤250 mg/kg/day, and no clinical observations occurred in any group.

MOV-related fetal growth delay occurred at 500 mg/kg/day, as evidenced by reductions in mean live fetal body weights (11% and 13% less than controls in females and males, respectively) and reduced mean number of ossified sacrocaudal vertebrae (10.0 versus 10.9 in controls). Fetal growth was comparable to controls at ≤250 mg/kg/day, and there were no MOV-related effects on embryonic/fetal viability, fetal sex ratios, or fetal external, coronal, visceral, and skeletal morphology at any dose tested. There were no MOV-related placental abnormalities.

The mean NHC TK parameters are presented in [Table 54]. Based on minimal plasma exposure to MOV observed in the pEFD rat study (TT #[redacted]-7054), TK analysis was limited to NHC in this study (TT #[redacted]-7000).

Table 54: Mean Plasma NHC TK Parameters in Pregnant Female Rats Following Oral Dosing of MK-4482: Gestation Day 15 (TT #[redacted]-7000)

				Sex	
				Female	
Dose (mg/kg/day)	**Group**	**Parameter**	**Units**	**Mean**	**SE**
100	2	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	18.4	2.00
		C_{max}	µM	11.4	1.57
		T_{max}	Hr	1.00	NC
250	3	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	58.3	7.99
		C_{max}	µM	34.2	7.02
		T_{max}	Hr	1.00	NC
500	4	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	NC	NC
		C_{max}	µM	NC	NC
		T_{max}	Hr	NC	NC

$AUC_{0\text{-}24hr}$ area under the concentration time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} maximum concentration; NC Not Calculated; SE standard error; T_{max} time of maximum concentration. NHC concentrations in plasma samples from all control group animals were below the lower limit of quantitation of the bioanalytical method.

Following repeated daily oral doses of MOV to pregnant female rats, mean plasma NHC $AUC_{0\ 24hr}$ and C_{max} values were generally dose-proportional between 100 and 250 mg/kg/day. Due to inaccurate plasma sample volumes collected 0.5, 1, 2 and 4 hours

postdose at 500 mg/kg/day, no $AUC_{0\ 24\ hr}$, C_{max}, or T_{max} values could be calculated for that dose group. In the previous GLP pEFD study in rats (TT #[redacted]-7054), the mean plasma NHC $AUC_{0\ 24\ hr}$, C_{max}, and T_{max} values following repeated daily oral doses of MOV to pregnant female rats at 500 mg/kg/day were 217 hr*µM, 103 µM, and 1.00 hr, respectively.

In conclusion, maternal toxicity, including overall decreased body weight gain and transient decreased food consumption was noted at 500 mg/kg/day (NHC $AUC_{0\ 24hr}$ 217 µM*hr, 2.9-fold the human $AUC_{0\ 24hr}$ exposure at 800 mg Q12H). Developmental toxicity also occurred at 500 mg/kg/day and was limited to reduced fetal growth (reductions in fetal body weight and numbers of ossified sacrocaudal vertebrae). Based on these results, the NOEL/NOAEL for both maternal and developmental toxicity was 250 mg/kg/day (NHC $AUC_{0\ 24hr}$ 58.3 µM*hr, 0.8-fold the human $AUC_{0\ 24hr}$ exposure at 800 mg Q12H).

5.1.3.6.5 Preliminary Oral Embryo-fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rabbits (TT #[redacted]-7064)

The objectives of this GLP-compliant pEFD study were to evaluate the potential for developmental toxicity of MOV in rabbits following oral administration from GD 7 through 19 and to evaluate the maternal TK profile of MOV and NHC on GD 15.

Mated female Dutch Belted rabbits (GD 0 day of confirmed breeding) were assigned to 5 groups of 12 presumed pregnant females each (with 9 per group assigned to the cesarean section component of the study; 3 per group assigned to TK evaluations). The animals were approximately 25 to 30 weeks of age at study start. From GD 7 through 19, females received 60, 200, 500, or 1000 mg/kg/day of MOV in the vehicle (1% [w/v] methylcellulose in deionized water) or vehicle only, once daily by oral gavage. The high dose was the limit dose for developmental and reproductive toxicity studies as per ICH S5(R3) guidelines. The dosing volume for all animals was 5 mL/kg.

Assessment of maternal toxicity was based on mortality, clinical observations, body weights, food consumption, and gross examination limited to the thoracic and abdominal viscera. Plasma MOV concentrations were determined from samples collected on GD 15. On GD 28, all remaining females were euthanized, gravid uterine weights were recorded, and the uterine contents of each female were examined. Evaluation of developmental toxicity was based on embryonic/fetal viability (as assessed by numbers of corpora lutea, implantations, and live fetuses per pregnant female), fetal weights and sex ratios, and fetal external, coronal, visceral, and skeletal morphology. Gross placental morphology was also evaluated.

All females survived to scheduled termination.

At 1000 mg/kg/day, there were MOV-related clinical observations and effects on mean maternal body weight, body weight gain, and food consumption during the dosing period. Decreased fecal output was observed in 2/12 animals for one to six days. Mean maternal food consumption was reduced from GD 7 to 8, GD 12 to 13 and GD 16 to 17 (14%, 37%, and 29% less than controls, respectively). Mean maternal body weight gain in females assigned to the cesarean section component of the study was reduced from GD 7 through 20 (41% less than controls). Furthermore, there was body weight loss (8% to 9%) in one female assigned

to the cesarean section component and two females assigned to the TK component of the study. There were no MOV-related clinical observations or effects on maternal body weight or food consumption at 60, 200, or 500 mg/kg/day and no MOV-related gross findings in the thoracic and abdominal viscera in any group.

There were no MOV-related effects on embryonic/fetal survival, fetal sex ratios, live fetal weights, or fetal external, visceral, coronal, or skeletal morphology in any group. There were no placental abnormalities observed in any group.

The mean MOV TK parameters are presented in [Table 55].

Table 55 Mean Plasma MOV TK Parameters in Pregnant Female Rabbits Following Oral Dosing of MOV: Gestation Day 15 (TT #[redacted]-7064)

				Sex	
				Female	
Dose (mg/kg/day)[a,b]	**Group**	**Parameter**	**Units**	**Mean**	**SE**
60	2	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	0.276	0.0685
		C_{max}	µM	0.0444	0.0187
		T_{max}	hr	2.63	0.851
500	4	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	0.506	0.0213
		C_{max}	µM	0.139	0.0111
		T_{max}	hr	0.625	0.125
1000	5	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	0.702	0.0398
		C_{max}	µM	0.205	0.0391
		T_{max}	hr	0.667	0.167

$AUC_{0\text{-}24hr}$ area under the concentration time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} maximum concentration; SE standard error; T_{max} time of maximum concentration.

a MOV was detected in plasma from control rabbit #[redacted]0003 at 7 hours following dosing on Gestation Day 15. Given the low MOV concentration detected, low incidence, and lack of concurrent NHC detection, it was confirmed that the animal was not dosed with MK 4482.

b Data for the 200 mg/kg/day group were not reported due to incorrect plasma sample volumes collected that impacted MOV results.

Mean plasma MOV $AUC_{0\ 24hr}$ and C_{max} values were generally less than dose proportional between 60 and 1000 mg/kg/day. Toxicokinetic data for NHC were not reported because of lack of reproducibility of the bioanalytical data (incurred sample reproducibility failure) for this analyte. However, NHC TK parameters in pregnant rabbits are provided for the EFD study in rabbits at doses of 125, 400, and 750 mg/kg/day (TT #[redacted]-7010).

In conclusion, MOV-related maternal toxicity occurred at 1000 mg/kg/day and consisted of decreased fecal output, reduced maternal body weight gain, and reduced food consumption. No MOV-related maternal toxicity was observed at doses ≤500 mg/kg/day, and no MOV-related developmental toxicity was observed at any dose level.

5.1.3.6.6 Oral Embryo-fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rabbits (TT #[redacted]-7010)

The objectives of this study were to evaluate the potential for developmental toxicity of MOV in rabbits following oral administration from GD 7 through 19 and to evaluate the maternal TK profile of NHC on GD 15.

Mated female Dutch Belted rabbits (GD 0 day of confirmed breeding) were assigned to 4 groups of 23 presumed pregnant females each (with 19 per group assigned to the cesarean section component of the study; 4 per group assigned to TK evaluations). The animals were approximately 28 to 29 weeks of age at study start. From GD 7 through 19, females received 125, 400, or 750 mg/kg/day of MOV in the vehicle (1% [w/v] methylcellulose in deionized water) or vehicle only, once daily by oral gavage. The high dose was chosen based on unacceptable maternal toxicity observed at 1000 mg/kg/day in a previous preliminary oral embryo-fetal developmental toxicity study in rabbits (TT #[redacted]-7064). The dosing volume for all animals was 5 mL/kg.

Assessment of maternal toxicity was based on mortality, clinical observations, body weights, food consumption, and gross examination limited to the thoracic and abdominal viscera. Plasma NHC concentrations were determined from samples collected on GD 15. On GD 28, all remaining females were euthanized, gravid uterine weights were recorded, and the uterine contents of each female were examined. Evaluation of developmental toxicity was based on embryonic/fetal viability (as assessed by numbers of corpora lutea, implantations, and live fetuses per pregnant female), fetal weights and sex ratios, and fetal external, coronal, visceral, and skeletal morphology. Gross placental morphology was also evaluated.

All females survived to scheduled termination. At ≥400 mg/kg/day, mean maternal food consumption was reduced during the dosing period (maximal reductions of 27% and 42% at 400 and 750 mg/kg/day, respectively, from GD 12 to 13), and increased incidences of abnormal fecal output (no, scant, and/or unformed feces) were observed. Associated with the decreased mean maternal food consumption, there were MOV-related effects on mean maternal body weight gain. Mean maternal body weight gain in females assigned to the cesarean section component of the study was reduced from GD 7 to 20 (30% and 18% less than controls at 400 and 750 mg/kg/day, respectively) and remained reduced after completion of dosing (13% and 18% less than controls at 400 and 750 mg/kg/day from GD 20 to 28, respectively). No MOV-related gross findings were observed in the thoracic and abdominal viscera in any group.

There were no MOV-related effects on embryonic/fetal survival, fetal sex ratios, or fetal external, visceral, coronal, or skeletal morphology in any group. There were MOV-related reductions in mean live fetal body weights at 750 mg/kg/day (8.5% and 10% less than controls in female and male fetuses, respectively). No MOV-related effects on mean live fetal weights were observed at ≤400 mg/kg/day, and there were no placental abnormalities observed in any group.

The NHC TK parameters are presented in [Table 56]. Based on minimal plasma exposure to MOV observed in the pEFD rabbit study (TT #[redacted]-7064), TK analysis was limited to NHC in this study (TT #[redacted]-7010).

Table 56: Mean Plasma NHC TK Parameters in Rabbits Following Oral Dosing of MOV: Gestation Day 15 (TT #[redacted]-7010)

				Sex	
				Female	
Dose (mg/kg/day)	**Group**	**Parameter**	**Units**	**Mean**	**SE**
125	2	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	111	9.04
		C_{max}	µM	65.4	4.69
		T_{max}	hr	0.750	0.144
400	3	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	490	33.3
		C_{max}	µM	204	22.3
		T_{max}	hr	1.00	0.00
750	4	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	1,360	113
		C_{max}	µM	379	23.2
		T_{max}	hr	1.13	0.315

$AUC_{0\text{-}24hr}$ area under the concentration time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} maximum concentration; SE standard error; T_{max} time of maximum concentration.
NHC concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation of the bioanalytical method.

Following oral dosing of MOV to pregnant female rabbits, mean plasma NHC $AUC_{0\ 24\ hr}$ values were slightly greater than dose proportional and mean plasma NHC C_{max} values were generally dose proportional between MOV doses of 125 and 750 mg/kg/day.

In conclusion, MOV-related maternal toxicity occurred at ≥400 mg/kg/day and consisted of reduced mean food consumption and mean body weight gain, and abnormal fecal output. Developmental toxicity occurred at 750 mg/kg/day (NHC $AUC_{0\ 24hr}$ 1360 µM*hr, 18-fold the human $AUC_{0\ 24hr}$ exposure at 800 mg Q12H) and was limited to reduced mean fetal body weights. Based on these results, the NOELs/NOAELs for maternal and developmental toxicity were 125 mg/kg/day (NHC $AUC_{0\ 24hr}$ 111 µM*hr, 1.5-fold the human NHC $AUC_{0\ 24hr}$ exposure at 800 mg Q12H) and 400 mg/kg/day (NHC $AUC_{0\ 24hr}$ 490 µM*hr, 6.5-fold the human NHC $AUC_{0\ 24hr}$ exposure at 800 mg Q12H), respectively.

5.1.3.7 Local Tolerance Studies

Local tolerance was assessed as part of the repeat-dose toxicity studies in mice, rats and dogs. There was no evidence of a local effect of MOV on the gastrointestinal tract in the GLP repeat-dose toxicity studies in mice, rats or dogs. The focal hemorrhages observed in the gastrointestinal tract in the 28-day dog study were attributable to severe thrombocytopenia.

In addition, two local tolerance studies (a bovine corneal opacity and permeability test and a MatTek EpiDerm™ MTT viability assay), were conducted in support of the occupational safety program.

5.1.3.7.1 Bovine Corneal Opacity and Permeability Test (BCOP) (TT #[redacted]-7801)

The objective of this study was to determine the potential for ocular irritation using an alternative to the Draize methodology. Five corneas were dosed with 0.75 g of neat MOV. Opacity measurements and sodium fluorescein permeability were determined. MOV was classified as a mild irritant in this assay.

5.1.3.7.2 MatTek EpiDerm™ MTT Viability Assay (TT #[redacted]-7802)

The objective of this study was to provide an estimate of dermal irritation potential using an alternative to the Draize methodology. The MatTek EpiDerm™ MTT Viability Assay has been demonstrated to be a quantitative method for assessing potential skin hazards.

MatTek EpiDerm™ tissue samples were treated in duplicate with MOV (100 mg) for 1, 4 and 24 hours or with 0.1% Triton® X-100 (positive control) for 4 and 9 hours. A negative control (undosed tissue) was tested in the same manner for 4 hours only. Following treatment, the viability of the tissues was determined using thiazole blue tetrazolium bromide (MTT) uptake and reduction. The absorbance of each sample was measured at 540 nm using a reference wavelength of 690 nm. The viability was then expressed as a percent of negative control values. The mean percent viability for each time point was used to calculate an ET_{50}, which represents the time at which the EpiDerm™ tissue viability was reduced 50% compared to control tissues. The ET_{50} scores were converted to an irritancy classification.

MOV was classified as a very mild irritant in this assay (ET_{50} score of 13.7 hr compared to 5.7 hr for the positive control).

5.1.3.8 Other Toxicity Studies

5.1.3.8.1 Antigenicity/Immunogenicity

There were no observations or changes considered to be due to potential antigenicity induced by the test article in the repeat-dose toxicity studies. Therefore, no antigenicity / immunogenicity evaluations were conducted.

5.1.3.8.2 Immunotoxicity

Aside from the well-characterized monitorable and reversible decreases in bone marrow cellularity and associated pancytopenia observed in the 28-day dog study, there was no indication of immunotoxicity observed in the repeat-dose toxicity studies. As such, in accordance with ICH S8 Note for Guidance on Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals, no additional immunotoxicity studies were conducted. Results in the repeat-dose studies showed no evidence of autoimmune or inflammatory adverse effects nor any adverse effects on lymphoid tissues. In the 28-day dog study, evidence of effects on bone marrow resulting in prominent decreases in cellularity were apparent following 14

(50 mg/kg) or 21 (17 mg/kg) days of dosing. However, hematologic findings were relatively mild at Day 7 with more severe hematologic changes not apparent until after 14 to 21 days of continuous dosing. The bone marrow changes were partially reversible or fully reversible following an approximate 1-week (for the 50 mg/kg/day group) or at least 1-month (17 mg/kg/day) recovery period, respectively. Overall, the combination of hematologic, organ weight, and macroscopic and histopathologic data provide weight of evidence that the test article was not associated with cause for immunotoxicity concern at the dosing duration intended for clinical use.

In support of the occupational safety program, a local lymph node assay (LLNA) in mice was conducted and is presented below.

5.1.3.8.2.1 Local Lymph Node Assay in Mice (LLNA) (TT # [redacted]-7803)

In a local lymph node assay conducted in mice, MOV [25% (w/v) in N,N-Dimethylformamide (DMF)], a positive control (25% v/v hexylcinnamaldehyde), or vehicle control (DMF) were administered by topical application to the dorsum of each ear of 5 female CBA/J mice once daily for three consecutive days.

At sacrifice, the auricular lymph nodes were isolated, single-cell suspensions of lymph node cells (LNC) were generated, and the LNC suspensions were analyzed by flow cytometry for 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) incorporation. The amount of proliferating (BrdU+) LNC was determined as a measure of the proliferative response of the local lymph node.

The 25% test article formulation induced no dermal reactions (erythema). On average, ear thickness remained the same (0.0% change) from experimental start to termination. The sensitivity index (SI) following the 25% test article treatment was 3.2. MOV was considered a dermal sensitizer in this assay.

5.1.3.8.3 Mechanistic

The mechanism of action of MOV efficacy was assessed as part of the primary pharmacodynamics studies. No additional mechanistic studies were conducted.

5.1.3.8.4 Dependence

There was no indication that MOV/NHC has a pharmacologic profile (including off-target profile) consistent with drug abuse liability potential. In addition, NHC-TP levels were shown to be much lower in the brain compared to other tissues (i.e. lung and spleen) in the tissue distribution studies in rats, dogs, monkeys and ferrets, and there was no evidence of psychoactive effects (i.e., sedative or stimulant effects) in the safety pharmacology or routine repeat-dose toxicity studies. As such, no abuse potential studies were conducted in animals.

5.1.3.8.5 Metabolites

Based on in vitro and in vivo nonclinical metabolism data detailed below, there is no expectation of human circulating metabolites other than the well-characterized NHC and endogenous pyrimidines and/or pyrimidine anabolites/catabolites, and therefore no metabolite toxicity studies were warranted.

In vitro in rat, dog and human hepatocytes, [^{14}C]MOV is rapidly hydrolyzed to [^{14}C]NHC, which is then metabolized to [^{14}C]cytidine and/or [^{14}C]uridine with further anabolism and catabolism of these endogenous nucleosides (Sec. 5.1.2.4.3; [Table 30]). Based on metabolism studies in rats and dogs with [^{14}C]MOV, the only metabolites identified in plasma were [^{14}C]NHC and [^{14}C]cytidine, [^{14}C]uridine and their anabolites/catabolites (Sec. 5.1.2.4.4; [Table 31]). A human ADME study with labeled MOV is not planned given the majority of the [^{14}C]MOV dose in animals appeared to be converted to [^{14}C]pyrimidine anabolites/catabolites and therefore were incorporated in the endogenous nucleoside pool. (Sec. 5.1.2.5; [Table 32]).

5.1.3.8.6 Impurities

MOV impurities and degradation products were qualified according to ICH Q3A(R2) and ICH Q3B(R2) guidelines. NHC (proposed specification: [redacted]%) is a significant metabolite of MOV in rats, dogs, and humans, and is therefore qualified per ICHQ3A(R2) and ICH Q3B(R2) guidelines. The animal/human dose multiple for the [redacted] (also known as [redacted]), qualified by virtue of its presence in the batch evaluated in the 28-day oral toxicity study in rats with a 14-day recovery period (TT# [redacted]-7814), is presented in [Table 57]. The Maximum Qualified Level was calculated for the daily clinical dose of 1600 mg (800 mg Q12H).

Table 57: Impurity and Dose Multiples

Impurity	Toxicology Study Impurity Content [a] (%)	NOAEL (mg/kg/day)[a]	Maximum Qualified Level (%) [b,c]	Specification Limits (%)	Margin[d]
[redacted]	[redacted]	500	[redacted]	[redacted]	1.1

a NOAEL (No Observe Adverse Effect Level) from the Oral 28 Day Toxicology and Toxicokinetics Study in Rats with a 14 Day Recovery (TT# [redacted] 7814) using API batch [redacted].
b Based on a clinical dose of 1600 mg [800 mg Q12H].
c Qualified level [% impurity x non clinical dose (mg/kg/day)] / [body surface area conversion factor (i.e., 5 for rats) x maximum clinical dose (i.e., 32 mg/kg/day for 50 kg body weight and 1600 mg clinical dose)].
d Margin Qualified Level/ Specification Limits

In addition, potential and actual impurities, including identified impurities in each starting material, intermediate, and drug substance/product, have been assessed for mutagenic potential according to ICH M7(R1) guideline, as described in the Quality documents [Sec. 3.2.S.3.2] (Drug Substance) and [Sec. 3.2.P.5.5] (Drug Product).

5.1.3.8.7 Other Studies

5.1.3.8.7.1 Photoreactivity Assessment of MOV and NHC (TT # [redacted]-7814)

MOV and NHC absorb light between 290 and 700 nm with a MEC >1000 $M^{-1}cm^{-1}$. However, neither MOV and NHC generate ROS, including superoxide anion and singlet oxygen, at an aqueous concentration of 200 µM, and were not photoreactive. As such, MOV and NHC have low probability of being phototoxic in humans, and further phototoxicity testing is not warranted per ICH S10, Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals guideline.

5.1.3.8.7.2 A 7-Day Oral Gavage Toxicokinetic Study in Wild Type CByB6F1 Tg(HRAS)2Jic Mice (TT # [redacted]-9011)

The purpose of this study was to determine the TK profile of NHC following daily oral (gavage) administration with MOV to rasH2 WT mice (hybrid) for 7 days. RasH2 WT mice (hybrid) were assigned to 4 groups of 18 females and 18 males each receiving 100, 300, 700, or 2000 mg/kg of MOV in 1% methylcellulose in deionized water. The dosing volume was 10 mL/kg.

Assessment of tolerability was based on mortality, clinical observations, body weights, and food consumption. Plasma NHC concentrations in treated animals were determined on Study Day 7.

There was no mortality during the study. There were no clinical signs noted during the study in any treatment groups, and body weights and food consumption were comparable between groups.

Mean plasm NHC TK parameters are presented in [Table 58].

Table 58: Mean Plasma NHC TK Parameters in Mice Following Oral Dosing of MOV: Study Day 7 (TT #[redacted]-9011)

				Sex					
				Female		Male		Sex-Combined	
Dose (mg/kg/day)	Group	Parameter	Units	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE
100	1	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	24.8	1.67	34.4	4.49	29.6	2.68
		C_{max}	µM	22.8	0.747	24.7	1.95	23.8	1.03
		T_{max}	hr	0.500	NC	0.500	NC	0.500	NC
300	2	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	71.0	3.24	82.5	4.44	76.8	3.25
		C_{max}	µM	78.1	5.53	71.8	6.59	74.9	4.10
		T_{max}	hr	0.500	NC	0.500	NC	0.500	NC
700	3	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	199	13.1	272	17.6	236	13.4
		C_{max}	µM	205	19.9	223	22.1	214	13.9
		T_{max}	hr	0.500	NC	0.500	NC	0.500	NC
2000	4	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	1,190	130	1,640	74.9	1,420	86.1
		C_{max}	µM	844	120	1,080	122	960	92.5
		T_{max}	hr	0.500	NC	0.500	NC	0.500	NC

$AUC_{0\text{-}24hr}$ area under the concentration time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} maximum concentration; NC Not Calculated; SE standard error; T_{max} time of maximum concentration.

Following daily oral dosing of MOV, no substantial sex differences in plasma NHC $AUC_{0\ 24hr}$ and C_{max} values were observed on Study Day 7. Mean plasma NHC $AUC_{0\ 24hr}$ and C_{max} values were approximately dose proportional between 100 and 700 mg/kg/day MOV doses, and greater than dose proportional between 700 and 2000 mg/kg/day.

5.1.3.8.7.3 Exploratory 16-Day Oral Toxicokinetic Study in Dogs (TT #[redacted]-1005)

The purpose of this study was to determine the TK profile of MOV and NHC when administered orally to dogs either daily or every 3 days for 16 days.

Beagle dogs were assigned to 2 groups of 3 females or 3 males each that received 6 mg/kg/day (Dose Group 1) or 17 mg/kg every three days (Dose Group 2) of MOV in 1% methylcellulose at a dose volume of 2 mL/kg.

Daily observations for mortality were performed. Hematology evaluations were conducted pretest and on Study Day 16.

Plasma samples were assayed for concentrations of MOV and NHC on Study Days 1 and 16. Peripheral blood mononuclear cells were assayed for concentrations of NHC-TP on Study Days 1 and 16.

All animals survived to study termination. There were no test article-related hematological findings. Study Day 1 TK parameters are not shown. Study Day 16 TK parameters are presented in [Table 59] through [Table 62].

Table 59: Mean Plasma MOV TK Parameters in Dogs Following Oral Dosing of MOV: Study Day 16 (TT #[redacted]-1005)

				Sex			
				Female		Male	
Dose	**Group**	**Parameter**	**Units**	**Mean**	**SE**	**Mean**	**SE**
6 (mg/kg/day)	1	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$[a]	hr*µM	0.280	NC		
		C_{max}	µM	0.240	0.108		
		T_{max}	Hr	0.500	0.00		
17 (mg/kg/Q3D)	2	$AUC_{0\text{-}72\ hr}$[a]	hr*µM			1.71	NC
		C_{max}	µM			1.41	0.849
		T_{max}	Hr			0.500	0.00

$AUC_{0\text{-}24hr}$=area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}=maximum concentration; NC Not calculated due to insufficient data for the calculation (less than 3 consecutive concentration values greater than LLQ in concentration versus time profiles); SE=standard error; Q3D every 3 days; T_{max}= time of maximum concentration.

a N 1 due to insufficient data from the other 2 animals in the treatment cohort (less than 3 concentrations greater than LLQ in concentration versus time profiles)

Table 60: Mean Plasma NHC TK Parameters in Dogs Following Oral Dosing of MOV: Study Day 16 (TT #[redacted]-1005)

				Sex			
				Female		Male	
Dose (mg/kg/day)	**Group**	**Parameter**	**Units**	**Mean**	**SE**	**Mean**	**SE**
6 (mg/kg/day)	1	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	9.54	0.987		
		C_{max}	µM	6.04	0.613		
		T_{max}	Hr	0.500	0.00		
17 (mg/kg/Q3D)	2	$AUC_{0\text{-}72\ hr}$	hr*µM			34.1	1.77
		C_{max}	µM			21.5	2.59
		T_{max}	Hr			0.500	0.00

$AUC_{0\text{-}24hr}$ area under the concentration time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} maximum concentration; Q3D every 3 days SE standard error; T_{max} time of maximum concentration.

Table 61: Mean Peripheral Blood Mononuclear Cell (PBMC) NHC-TP Concentrations in Dogs Following Oral Dosing of MOV: Study Day 7 (TT #[redacted]-1005)

Dose	Group	Mean (± SE) Concentrations pmol/10^6 cells
		72 hrs
17 mg/kg/Q3D	2	0.534 ± NC

NC Not calculated; less than 3 sample values available for the calculation; Q3D every 3 days

Table 62: Mean Peripheral Blood Mononuclear Cell (PBMC) NHC-TP Concentrations in Dogs Following Oral Dosing of MOV: Study Day 16 (TT #[redacted]-1005)

Dose	Group	Mean (± SE) concentration pmol/10^6 cells			
		0.5 hr	2 hrs	24 hrs	72 hrs
6 mg/kg/day	1	6.43 ± 0.569	6.57 ± 0.772	1.96 ± 0.306	NC
17 mg/kg/Q3D	2	5.18 ± 0.844	9.93 ± 3.24	2.65 ± 0.321	1.02 ± NC[a]

NC Not calculated; no samples collected for analysis as per protocol; Q3D every 3 days
NC[a] Not calculated; less than 3 sample values available for the calculation

After repeated oral dosing of MOV, mean plasma MOV and NHC $AUC_{0\ 24hr}$ (6 mg/kg/day), $AUC_{0\ 72hr}$ (17 mg/kg/Q3D) and C_{max} values were similar to those achieved on Study Day 1 (data not shown), demonstrating that steady state exposures were generally achieved following the first dose, with no apparent accumulation or loss of exposure after repeated dosing. Mean plasma NHC $AUC_{0\ 24hr}$, $AUC_{0\ 72hr}$ and C_{max} values were approximately 15 to 34 times those achieved after respective dosing for MOV.

NHC-TP was detected in PBMCs after MOV dosing at 6 mg/kg/day and 17 mg/kg/Q3D. Highest PBMC NHC-TP concentrations were observed at 2 hours after MOV dosing for both dosing regimens. At 6 mg/kg/day, mean NHC-TP concentrations in PBMCs were less than 2-fold higher on Study Day 16 than those attained on Study Day 1 (data not shown). At 17 mg/kg/Q3D, mean PBMC NHC-TP concentrations on Study Day 16 were generally similar to those achieved on Study Day 1 (data not shown). Mean PBMC NHC-TP concentrations following 17 mg/kg/Q3D were generally similar (i.e., within 2-fold) to those achieved at 6 mg/kg/day at respective times.

5.1.3.8.7.4 Other - A 7-Day In Vivo Mammalian Dose Range Finder Assay in Fischer 344 Male Rats (TT #[redacted]-9027)

This study assessed the tolerability of MOV in Fischer 344 WT:F344/NHsd male rats, the rat strain used in the in vivo mutation assay at the cII locus in Big Blue® transgenic F344 rats (TT #[redacted]-9025) at doses up to 500 mg/kg/day, the highest dose tested in a previous 1-month toxicity study in Sprague Dawley Rats (TT #[redacted]-7814). Fischer 344 rats were assigned to 3 groups of 3 males each that received 250 or 500 mg/kg/day of MOV in 1% methylcellulose in deionized water or vehicle only for 7 days, at a dose volume of 10 mL/kg by oral gavage.

Assessment of tolerability was based on mortality, clinical observations, body weights, food consumption, and clinical pathology evaluations. Plasma test article concentrations were determined on Study Day 7.

No mortality was noted. All animals survived until the end of the assay. Ruffled fur was observed in all animals at 250 and 500 mg/kg/day beginning on Study Day 5 and hunched posture was seen in one animal at 500 mg/kg/day beginning on Study Day 6. There were no notable changes in food consumption and body weight. Compared to controls, there were very slight, statistically significantly, decreases in mean RBC, HGB, and HCT at 250 mg/kg/day (-10% to -12%) and 500 mg/kg/day (-16 to -17%) on Day 8. These changes may represent test article-related effects but it should be noted that the greater blood volume collected from these groups (and not from controls) on Day 7 for bioanalysis likely contributed to these lower values. The toxicokinetic parameters are presented in [Table 63] and [Table 64].

Table 63: Mean Plasma MOV TK Parameters in Rats Following Oral Dosing of MOV: Study Day 7 (TT #[redacted]-9027)

				Sex: Male	
Dose (mg/kg/dose)	**Group**	**Parameter**	**Units**	**Mean**	**SE**
250	2	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	0.228	0.00653
		C_{max}	µM	0.0923	0.00364
		T_{max}	hr	1.00	NC
500	3	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	0.590	0.0782
		C_{max}	µM	0.230	0.0144
		T_{max}	hr	1.00	NC

NC Not Calculated

Table 64: Mean Plasma NHC TK Parameters in Rats Following Oral Dosing of MOV: Study Day 7 (TT #[redacted]-9027)

				Sex: Male	
Dose (mg/kg/dose)	**Group**	**Parameter**	**Units**	**Mean**	**SE**
250	2	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	133	7.35
		C_{max}	µM	60.6	3.86
		T_{max}	hr	1.00	NC
500	3	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	hr*µM	233	50.8
		C_{max}	µM	91.8	25.4
		T_{max}	hr	1.00	NC

NC Not Calculated

Based on results of this study, 500 mg/kg/day of MOV was tolerated for 7 days of dosing in male Fischer 344 rats.

5.1.3.8.7.5 Other

Other completed studies in rats, rabbits, and rhesus monkeys are detailed in the IB (Sec.4.3.8.3). These studies listed in [Table 34] were generally conducted in support and/or preparation of the pivotal studies, and their results do not impact the nonclinical toxicity profile of MOV.

5.1.3.9 Nonclinical Risk Assessment

5.1.3.9.1 Justification of Animal Species

Both the rat and dog are accepted animal models for toxicity assessment of drugs as per current regulatory guidance for clinical studies support (i.e., ICH M3[R2]: Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals). MOV has been shown to have acceptable in vitro and in vivo metabolism profiles and acceptable in vivo PK profiles in both rat and dog with formation of the NHC metabolite and NHC-TP anabolite in both species. The pharmacological target of NHC-TP is the exogenous viral RdRp.

5.1.3.9.2 Exposure Comparisons in Animals Versus Humans

The MOV $AUC_{0\ 24hr}$ exposure multiples were not calculated given that MOV is rapidly hydrolyzed to NHC and is generally undetectable in human plasma (LOQ of 0.0152 µM). The MOV C_{max} at the NOAEL in rat (150 mg/kg/day) and dog (6 mg/kg/day) of 0.557 µM and 0.42 µM, respectively, are much higher than the human plasma concentrations, which are generally below the LLOQ of 0.0152 µM.

NHC systemic $AUC_{0\ 24hr}$ exposure multiples are shown in [Table 65].

Table 65: NHC Systemic Exposure Multiples

Species	Study Duration or Study Type	Dose Levels (mg/kg/day)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (µM*hr) (F/M)[a]	Exposure Multiple Relative to 800 mg Q12H Clinical Dose[b] (F/M)
Repeat-Dose Toxicity				
Mouse (Wild-Type CByB6F1 Tg(HRAS)2 Jic)	1-Month[c]	100	29.6	0.4
		300 (NOAEL)	76.8	1.0
		700	236	3.1
		2000	1420	19
Rat	1-Month	50	9.7/21	0.1/0.3
		150	42/108	0.6/1.4
		500 (NOAEL)	319/590	4.2/7.8
	3-Month	150 (M only) (NOAEL for M)	52.2	0.7
		200 (F only)	67.6	0.9
		500 (NOAEL for F)	250/408	3.3/5.4
		1000	706/1120	9.3/15
Dog	1-Month	6 (NOAEL)	9.5	0.1
		17	29.7	0.4
		50	118.8	1.6
Reproductive and Developmental Toxicity				
Rat	Fertility	100	14.9/45.6	0.2/0.6
		250	61.4/179	0.8/2.4
		500 (NOAEL for general toxicity and fertility - F & M)	157/463	2.1/6.1
	EFD	100	18.4	0.2
		250 (NOAEL for maternal and developmental toxicity)	58.3	0.8
		500	217[d]	2.9
		1000[e]	570[f]	7.5

Species	Study Duration or Study Type	Dose Levels (mg/kg/day)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (µM*hr) (F/M)[a]	Exposure Multiple Relative to 800 mg Q12H Clinical Dose[b] (F/M)
Rabbit	EFD	125 (NOAEL for maternal toxicity)	111	1.5
		400 (NOAEL for developmental toxicity)	490	6.5
		750	1360	18

AUC area under the concentration time curve; $AUC_{0\text{-}24hr}$ AUC from time 0 to 24 hours; F female; GD Gestation Day; M male; NC Not calculated; NHC EIDD 1931 or N hydroxycytidine; NOAEL no observed adverse effect level; Q12H every 12 hours.

a Data presented as sexes combined (Wild Type CByB6F1 Tg(HRAS)2Jic mice), F/M (repeat dose rat and dog toxicity studies) or females only (pEFD and EFD toxicity studies).

b $AUC_{0\text{-}24hr}$ exposure multiples were calculated using clinical exposures of 75.6 µM*hr at 800 mg Q12H, based on population PK estimates of exposure in COVID 19 patients from Part 1 of P001 and P002.

c Exposures for the 28 day toxicity study in Wild Type CByB6F1 Tg(HRAS)2Jic mice (TT # [redacted] 9037) were obtained from the 7 day TK study in Wild Type CByB6F1 Tg(HRAS)2Jic mice (TT # [redacted] 9011).

d Value is from the GLP pEFD rat study (TT # [redacted] 7054). Due to inaccurate plasma sample volumes collected 0.5, 1, 2 and 4 hours postdose at 500 mg/kg/day, no AUC0 24 hr value could be calculated for that dose group in the definitive EFD rat study (TT # [redacted] 7000).

e Dose used in the GLP pEFD rat study only (TT # [redacted] 7054). Due to maternal toxicity including mortality, the dose of 1000 mg/kg/day was not selected for the definitive EFD study; the high dose of the definitive EFD rat study (TT # [redacted] 7000) was 500 mg/kg/day.

f Value from the GLP pEFD rat study (TT # [redacted] 7054).

5.1.3.9.3 Overall Summary of Nonclinical Risk Assessment and Toxicology Data

MOV was evaluated in both in vitro and in vivo safety pharmacology systems, a series of genetic toxicology assays (including Ames assays, in vitro and in vivo micronucleus assays, an in vivo Pig-a assay, and an in vivo mutation assay in Big Blue® transgenic rats), tolerability studies in mice, rats and dogs, repeat-dose toxicology studies of up to 3 months in rats and 1-month in WT Tg(HRAS) mice and dogs, fertility studies in male and female rats, and EFD toxicity studies in rats and rabbits. Overall, the nonclinical toxicity profile of MOV supports the use of MOV in adult COVID-19 patients. Below, NHC exposure multiples were calculated relative to the clinical exposure at 800 mg Q12H corresponding to NHC exposure of 75.6 µM*hr (based on population PK estimates of exposure in COVID-19 patients from P001/P002).

Safety pharmacology: MOV was devoid of effects on CNS, respiratory, or cardiovascular functions in well-characterized safety pharmacology models.

Genotoxicity/mutagenicity risk assessment: The integrated assessment of the mutagenic and genotoxic potential of MOV detailed in [Sec. 5.1.3.4] indicates that MOV is not

mutagenic or genotoxic in in vivo mammalian systems. Based on the totality of the genotoxicity data, MOV is of low risk of genotoxicity in clinical use.

Target Organs of Toxicity: Target organs of toxicity identified in the GLP repeat-dose toxicity studies included bone marrow in dogs only, and bone and cartilage in rats only. In addition, gastrointestinal toxicity and liver enzyme elevations were noted in the rat and dog 7-day tolerability studies at doses that exceeded the MTDs, 2000 mg/kg/day in rats and ≥300 mg/kg/day in dogs.

Bone marrow/hematologic toxicity: In the 28-day study in dogs, treatment was terminated early at dose levels of 17 and 50 mg/kg/day on Study Days 21/22 and 12/14, respectively, due primarily to pancytopenia, including severe thrombocytopenia and associated hemorrhage (accompanied by other adverse clinical signs). At necropsy, adverse bone marrow changes affecting all hematopoietic cell lines and causing subsequent hematological abnormalities occurred at doses ≥17 mg/kg/day (~0.4-fold the NHC exposure at the 800 mg Q12H human dose). Relatively mild hematologic changes were observed on Day 7 and more severe hematologic changes were not apparent until after 14 to 21 days of continuous dosing. The bone marrow changes were fully reversible at the 17 mg/kg/day dose following a 1-month recovery period, with generally normal hematologic values at the end of the recovery period. Animals in the 50 mg/kg/day group were sacrificed prior to completing the protocol-specified recovery period; however, bone marrow changes were partially reversible during the shortened recovery period. Only minor, nonadverse reversible hematological changes were seen in animals administered 6 mg/kg/day for 28 days. The NOAEL in dogs was therefore 6 mg/kg/day (0.1-fold the NHC exposure at the 800 mg Q12H human dose).

The bone marrow/hematological toxicity is of low risk based on the following:

- Hematological changes observed after 7 days of dosing in dogs in the 28-day study were relatively mild compared with later time points and the bone marrow and hematology changes demonstrated reversibility upon discontinuation of treatment.
- The proposed duration for treatment of COVID-19 is 5 days.
- There was no bone marrow/hematological toxicity in rats dosed for 3 months up to 1000 mg/kg/day (9.3-fold (female) and 15-fold (male) the NHC exposure at the 800 mg Q12H human dose), or in WT CByB6F1 Tg(HRAS)2Jic mice dosed for 1 month up to 2000 mg/kg/day (19-fold the clinical NHC exposure of at 800 mg Q12H). There were no hematological changes in female rabbits dosed for 2 weeks up to 1000 mg/kg/day (29-fold the NHC exposure at the 800 mg Q12H human dose), or in rhesus monkeys dosed for 7 days up to 500 mg/kg/day (3.6-fold the clinical NHC exposure at 800 mg Q12H). Decreased hematology values, notably RETs (89%), white blood cells, and absolute lymphocyte counts (52%), were only observed at 2000 mg/kg/day in a 7-day rat DRF; [61-(female) or 91-fold (male) the NHC exposure at the 800 mg Q12H human dose].

Bone and cartilage toxicity: Bone and cartilage toxicity were observed in the long bones (femur, tibia) in the 3-month oral toxicity study in rats only, in males at ≥500 mg/kg/day (5.4-fold the clinical NHC $AUC_{0\ 24hr}$ at the 800 mg Q12H dose) and in females at

1000 mg/kg/day (9.3-fold the clinical NHC exposure at the 800 mg Q12H dose). These findings consisted of an increase in the thickness of the growth plate/physis, leading to decreased osteogenesis with variably decreased trabecular bone in the metaphysis in males at 1000 mg/kg/day and thickening of the subarticular cartilage in males and females at 1000 mg/kg/day. Minimal thickening of subarticular cartilage was observed in males at 500 mg/kg/day. These bone and cartilage findings do not represent a significant risk based on the following considerations:

- Physeal/epiphyseal growth cartilage is no longer present in the mature skeleton of adult humans whereas the 3-month toxicity study was conducted in rapidly growing rats (5-6 weeks of age at study start) that approximately doubled their body weights over the study duration. In addition, the very rapid bone growth in rats cannot directly be translated to human due to species-specific differences in skeletal development and bone turnover. For example, longitudinal growth of long bones in rats at ages of 20-60 days (i.e. 3-9 weeks, corresponding to a human age of approx. 2-14 years) is higher than in humans at ages of 2-8 years. The growth rate in rats was 375 µm/day at an age of 20 days and 159 µm/day at an age of 60 days, when measured in the proximal tibias, whereas the growth rate in humans (femur) was only 55 µm/day at 2 years of age and decreased to 38 µm/day at an age of 5 to 8 years [Ref. 4.3: 05NK2R].
- Bone/cartilage findings observed in rats manifested only after 3 months of treatment. There were no bone/cartilage findings in rats dosed for 1-month up to 500 mg/kg/day (4.2-fold (female) and 7.8-fold (male) the NHC exposure at the 800 mg Q12H human dose), in dogs dosed for up to 14 days at 50 mg/kg/day (1.6-fold the clinical NHC exposure at the 800 mg Q12H dose), or in WT CByB6F1 Tg(HRAS)2Jic mice dosed for 1 month up to 2000 mg/kg/day (19-fold the clinical NHC exposure at 800 mg Q12H).

Additional cartilage findings observed only in the 3-month toxicity study in rats included a minimal to mild cytoplasmic alteration in chondrocytes of the tracheal cartilage in males only at ≥500 mg/kg/day. This change was not associated with degenerative or inflammatory changes, did not impact the overall structure or integrity of the cartilage, did not impact airway size or diameter, and is consequently nonadverse.

There were no bone or cartilage findings at 150 mg/kg/day in males (0.7-fold the clinical NHC exposure at 800 mg Q12H) and at 500 mg/kg/day in females (3.3-fold the clinical NHC exposure at 800 mg Q12H).

Gastrointestinal toxicity: At a dose of 2000 mg/kg/day in the 7-day rat DRF (61-fold (female) and 91-fold (male) the NHC exposure at the 800 mg Q12H human dose), adverse changes were present in the stomach (distended with digesta) of males; females were affected to a lesser extent. No similar changes were observed in rats given 1000 mg/kg/day for 3 months (9.3-fold [female] and 15-fold [male] the NHC exposure at the 800 mg Q12H human dose), and therefore these findings are of low clinical relevance based on the high exposure multiples.

More significant GI effects, including emesis, diarrhea and body weight losses were observed in dogs treated with high doses of MOV with marked clinical signs of toxicity (recumbency,

pale mucous membranes, ulceration in the oral cavity, black tarry stool, tachycardia, and other indicators of shock), necessitating early termination of both 300 and 1000 mg/kg/day animals in the 7-day DRF. Plasma exposures at 300 and 1000 mg/kg/day were ~19-fold and 66-fold, respectively, above the NHC exposure at the 800 mg Q12H human dose. Macroscopic observations in the GI tract (mouth, esophagus, and small and large intestine) included the presence of red and/or darkened foci, discolored mucosa (dark, red, and/or green), and thickened mucosa. More moderate GI effects which did not result in early termination of animals were also observed at 100 mg/kg/day (8.4-fold the NHC exposure at the 800 mg Q12H human dose). These GI effects have not been determined to be clinically relevant.

At lower doses in the 28-day repeat-dose toxicity study in dogs, an erosion/ulcer in buccal mucosa and esophagus was observed in a single male at 50 mg/kg/day (1.6-fold the NHC exposure at the 800 mg Q12H human dose). Gross observations of reddening observed throughout the GI tract in some dogs at 17 and 50 mg/kg/day corresponded microscopically to hemorrhage without any evidence of toxicity involving the overlying epithelium. Thus, GI tract hemorrhage (and hemorrhages observed in other organs primarily at 50 mg/kg/day) at these dose levels was considered to be attributable to the concurrent severe thrombocytopenia.

Changes associated with liver toxicity: Notable elevations in liver enzymes were noted in the DRF study in dogs only at high clinically irrelevant exposure multiples, as detailed below.

In the 7-day dog DRF study, notable liver enzyme elevations (up to 5-fold ALP and ALT and 30-fold AST) were observed at 1000 mg/kg/day only (66-fold the NHC exposure at the 800 mg Q12H human dose). At 300 mg/kg/day (19-fold the NHC exposure at the 800 mg Q12H human dose), liver enzyme elevations were limited to minimal AST elevations (approximately 2-fold). No changes in liver chemistry were observed at 100 mg/kg/day (8.4-fold the NHC exposure at the 800 mg Q12H human dose) in the DRF study, and no clinical pathology changes indicative of liver toxicity or histomorphological liver findings were noted in the 28-day dog study at doses up to 50 mg/kg/day (1.6-fold the NHC exposure at the 800 mg Q12H human dose).

In the 7-day rat DRF study, minimal increases of approximately 2-fold or lower in ALT and/or AST were observed at 2000 mg/kg/day [61/91(F/M)-fold the NHC exposure at the 800 mg Q12H human dose]. These changes were minimal, did not correlate with changes in liver weight or its gross appearance at necropsy (no histomorphological examination conducted). In the 3-month study in rats, there were no clinical pathology changes indicative of liver toxicity and no histomorphological liver findings up to the highest dose tested, 1000 mg/kg/day (9.3-fold and 15-fold the NHC exposure at the 800 mg Q12H human dose, respectively).

Developmental and reproductive toxicity: In the female and male rat fertility studies, there were no MOV-related effects on fertility or early embryonic development up to the highest dose tested, 500 mg/kg/day (2.1/6.1-fold (female/male) the clinical NHC exposure at 800 mg Q12H). In pregnant rats administered MOV during the organogenesis period, developmental

toxicity including embryolethality (post-implantation losses) and teratogenicity was observed at 1000 mg/kg/day (7.5-fold the clinical NHC exposure at 800 mg Q12H), and reduced fetal growth at ≥500 mg/kg/day (≥2.9-fold the clinical NHC exposure at 800 mg Q12H). There was no developmental toxicity at doses up to 250 mg/kg/day (0.8-fold the clinical NHC exposure at 800 mg Q12H). Maternal toxicity included decreased food consumption and body weight loss, resulting in the early sacrifice of individual animals at 1000 mg/kg/day and decreased body weight gain at ≥500 mg/kg/day. In pregnant rabbits, developmental toxicity was limited to reduced mean fetal body weights at 750 mg/kg/day (18-fold the clinical NHC exposure at 800 mg Q12H). There was no developmental toxicity at up to 400 mg/kg/day (6.5-fold the clinical NHC exposure at 800 mg Q12H). Maternal toxicity included decreased food consumption and body weight gain at ≥400 mg/kg/day. Based on these data, use in pregnancy is not recommended and WOCBP should use effective contraception for the duration of treatment and at least 4 days after the last dose.

Overall, the nonclinical safety profile supports the issuance of an EUA for MOV for the proposed indication.

5.2 Clinical Studies

5.2.1 Overview of Clinical Development Plan

The results from 6 clinical studies supporting the use of MOV in adults ≥18 years of age for the treatment of COVID-19 are included in this application [Table 66]. Additional details for these studies are provided in [Table 67].

Table 66: Summary of Molnupiravir Clinical Studies and Results Included in this Application

Study	Phase/ Population	Study Results Included in Application
MK-4482-002 (P002)	Phase 2 (Part 1)/ Phase 3 (Part 2)/ non-hospitalized	Phase 2 (Part 1): IA results (all Part 1 participants who completed Day 29) for safety, efficacy, virology, and PK Phase 3 (Part 2): IA[a] results (50% of randomized participants who completed Day 29) for safety, efficacy, and virology
MK-4482-006 (P006)	Phase 2a/ non-hospitalized	Final results for safety, efficacy, virology, and PK
MK-4482-001 (P001)	Phase 2/ hospitalized	Phase 2: IA results for safety (through Day 29), efficacy (through Day 29; primary endpoint), virology, and PK
MK-4482-007 (P007)	Phase 2a/ hospitalized	Preliminary (blinded) summary of safety
MK-4482-005 (P005)	Phase 1/2/ hospitalized	Preliminary (blinded) summary of safety
MK-4482-004 (P004)	Phase 1/ healthy participants	Final results for safety and PK

[a] The IA for P002 (Phase 3) includes both IA3 and IA4. IA3 was planned with the primary purpose of assessing the need for sample size re estimation when 30% to 50% of the planned Phase 3 enrollment had completed the Day 29 follow up visit. IA4 was planned with the primary purpose of assessing for futility/early efficacy when 50% of the planned Phase 3 enrollment had completed the Day 29 follow up visit. Enrollment timelines for the Phase 3 part of the study and the flexibility built into the timing of IA3 allowed for the simultaneous conduct of IA3 and IA4 at 50% of Phase 3 enrollment (775 participants of 1550 planned for Phase 3).

IA interim analysis, PK Pharmacokinetics, RT PCR reverse transcriptase polymerase chain reaction, SARS CoV 2 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

5.2.1.1 P002

P002 is a Phase 2/3 study evaluating the efficacy, safety, and PK of MOV administered to non-hospitalized adults. Part 1 (Phase 2) was originally designed to enroll participants with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection and symptom onset within 7 days prior to randomization. Participants with mild COVID-19, and at least 75% of participants overall, were to have at least 1 characteristic (eg, age >60 years) or underlying medical condition (eg, obesity) associated with being at increased risk for severe illness from COVID-19. SARS-CoV-2 vaccines were prohibited any time prior to randomization and through Day 29. The primary efficacy objective was to evaluate the efficacy of MOV compared with placebo as assessed by the percentage of participants who are hospitalized and/or die through Day 29.

In Part 1, a dose range evaluation was performed to select the dose of MOV for further evaluation in the Phase 3 part of the Phase 2/3 study (P002 [Part 2]). Participants in Part 1 were randomized 1:1:1:1 to receive MOV 200, 400, or 800 mg or placebo Q12H for 5 days. Exploratory endpoints supporting dose selection included change from baseline in SARS-CoV-2 RNA, percentage of participants with undetectable SARS-CoV-2 RNA at various timepoints, viral RNA mutation rate as assessed by comparison of baseline and post-baseline virus sequencing, and PK parameters. Enrollment of 302 participants in Part 1 was completed in [redacted]-20[redacted]. All participants completed the Day 29 visit in [redacted]-20[redacted], and a protocol-specified interim analysis (IA2) was performed in [redacted]-20[redacted].

IA2 results showed that the percentage of participants who were hospitalized or died through Day 29 was comparable across intervention groups. Post-hoc subgroup analyses showed clinical benefit of MOV for participants with time to symptom onset within 5 days of randomization and with risk factors for developing severe COVID-19. These results supported proceeding to Part 2 (Phase 3). Study criteria were revised (by a protocol amendment) for Part 2 to randomize participants within 5 days of symptom onset. In addition, all participants in Part 2 were to have mild or moderate COVID-19 and at least 1 characteristic (eg, age >60 years) or underlying medical condition (eg, obesity) associated with being at increased risk for severe illness from COVID-19.

The IA2 results also showed that all MOV doses were generally well tolerated with no dose limiting-toxicity observed at the highest dose (800 mg). Based on the totality of safety and virologic data from the MOV clinical program as well as trends in post-hoc subgroup analyses for clinical efficacy in P002, the 800 mg dose of MOV was selected for further evaluation in Part 2 (Phase 3). The CSR for the Part 1 (Phase 2) of P002 [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482] was submitted to the IND on [redacted]-[redacted]-20[redacted] (Sequence. No. 0134).

Part 2 (Phase 3) was initiated in MAY-2021 and is ongoing. Participants were randomized 1:1 to receive either MOV 800 mg or placebo Q12H for 5 days and followed for primary efficacy evaluation through Day 29. Part 2 (Phase 3) of P002 was designed and powered to demonstrate the efficacy of MOV at the selected dose. A total of 775 participants (50% of the Phase 3 planned enrollment) were randomized and followed through the Day 29 visit by 10-SEP-2021. The clinical database was locked on [redacted]-[redacted]-20[redacted] to conduct the IA3 and IA4 protocol-specified interim analyses (combined into a single database lock). Results from IA3/IA4 demonstrated the clinical efficacy of MOV 800 mg. Upon review of these results, the study was closed to further enrollment on 02-OCT-2021 at the recommendation of the eDMC and in consultation with the US FDA. In addition, the IA4 safety analysis demonstrated that MOV is generally well tolerated in patients with COVID-19 and supports the favorable safety profile of MOV as presented in this application.

5.2.1.2 P006

The Phase 2a study P006 assessed the safety, virologic response, and clinical efficacy of 200, 400, and 800 mg of MOV compared with placebo in non-hospitalized adult participants with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection and symptom onset ≤7 days prior to study entry. The primary efficacy objective for the study was to determine if MOV reduces the time to viral RNA negativity as assessed by RT-PCR of NP swabs. The study is complete. In

Part 1 of the study, 46 participants were randomized 1:1 to receive 200 mg MOV or placebo Q12H for 5 days. In Parts 2 to 9 of the study, 156 participants were randomized 3:1 to receive 200, 400, or 800 mg MOV or placebo Q12H for 5 days. Results for Part 2 showed that the median time to clearance of viral RNA was shorter and the decrease from baseline in SARS-CoV-2 RNA viral load was greater for the 800 mg Q12H MOV group compared with the placebo group. Additionally, the proportion of participants with positive SARS-CoV-2 cultures decreased faster for participants treated with 800 mg MOV compared with placebo.

MOV was well tolerated at all doses. The results from this study contributed to the selection of the 800 mg dose for evaluation in Part 2 (Phase 3) of P002. The CSR [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482] was submitted to the IND on [redacted] (Sequence. No. 0138).

5.2.1.3 P001

P001 was designed as a Phase 2/3 study to evaluate the efficacy, safety, and PK of MOV administered to hospitalized adults with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection and symptom onset within 10 days prior to randomization. The primary efficacy endpoint was to evaluate the efficacy of MOV compared with placebo as assessed by the rate of sustained recovery from randomization through Day 29.

The Phase 2 part of P001 was designed as a dose-ranging study in which participants were randomized 1:1:1:1 to receive MOV 200, 400, or 800 mg or placebo Q12H for 5 days. Enrollment of 304 participants in the Phase 2 part was completed in [redacted], all participants completed the Day 29 visit in [redacted], and a protocol-specified interim analysis (IA2) was performed in [redacted] (during the same time period as P002). Results from IA2 showed no clear effect of MOV treatment on sustained recovery for hospitalized participants. MOV doses were generally well tolerated with no dose-limiting toxicity observed at the highest dose (800 mg).

The IA2 results from both P002 and P001 indicated that treatment with MOV is likely to have a greater benefit if initiated earlier in the disease course during peak viral replication (≤5 days of symptom onset) compared with initiation during the later stages of disease when the host inflammatory response predominates. As patients who are hospitalized due to COVID-19 are likely to be later in the course of disease and early initiation of MOV treatment may be difficult in this population, the Applicant decided to not initiate enrollment in Phase 3 (Part 2) of P001.

The IA2 results for P001 are included in this application as supportive evidence of the efficacy and safety of MOV. The CSR for the Phase 2 part of P001 [Ref. 5.3.5.1: P001V01MK4482] was submitted to the IND on [redacted] (Sequence. No. 133).

5.2.1.4 P005 and P007

The Phase 1/2 P005 study and the Phase 2a P007 study are ongoing and remain blinded. P005 is implementing an adaptive design to evaluate the safety and efficacy of MOV for the treatment of COVID-19 in outpatient adults. P007 is assessing MOV in adults who have tested positive for SARS-CoV-2 infection via PCR and are hospitalized with a diagnosis of COVID-19 with symptoms ≤7 days. Preliminary blinded safety summaries for these studies are included in this application.

5.2.1.5 P004

P004 assessed the safety and PK of single ascending and multiple ascending doses of MOV in healthy adult participants. The study is complete. A total of 130 healthy participants were enrolled, of whom 100 received at least 1 dose of MOV (50 to 1600 mg as a single dose, including a single 200 mg dose with a high fat meal, and 50 to 800 mg as multiple doses Q12H for 5.5 days). MOV was well tolerated at all doses. The results indicate that MOV PK is linear and dose-proportional, with single-dose PK exposure predictive of multi-dose exposure. No accumulation was observed following multiple doses. The nucleoside metabolite (NHC) had a short effective plasma half-life (~1 hour), which resulted in minimal accumulation after multiple dosing with a longer terminal phase characterized by a half-life of up to ~19 hours. The results indicate that MOV can be dosed without regard to food; no significant food effect was observed with a single MOV 200 mg dose. The CSR was submitted to the IND on [redacted]-20[redacted] (Sequence. No. 0090).

Table 67: Overview of Molnupiravir Clinical Studies

Study ID	Phase	Country	Study Title	Study Design	Dosing Regimen	Study Population	Status of Study Subject Exposure
MK 4482 004 (EIDD 2801 1001, P004)	1	UK, USA[a]	A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, First in Human Study Designed to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of EIDD 2801 Following Oral Administration to Healthy Volunteers	Part 1: Double blind, placebo controlled single dose (randomized 3:1 active: placebo) Part 2: open label randomized 2 period crossover FE study Part 3: Double blind, placebo controlled multiple dose (randomized 3:1 active: placebo)	Part 1: MOV 50, 100, 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 mg or placebo single dose Part 2: MOV 200 mg single dose Part 3: MOV 50, 100, 200, 300, 400, 600, 800 mg or placebo Q12H × 5.5 days	Males/females (nonchildbearing potential), 18 to 60 years of age, healthy participants	Complete Part 1: MOV 50 mg: 6 MOV 100 mg: 6 MOV 200 mg: 6 MOV 400 mg: 6 MOV 600 mg: 6 MOV 800 mg: 6 MOV 1200 mg: 6 MOV 1600 mg: 6 Placebo: 16 Part 2: MOV 200 mg: 10 Part 3: MOV 50 mg: 6 MOV 100 mg: 6 MOV 200 mg: 6 MOV 300 mg: 6 MOV 400 mg: 6 MOV 600 mg: 6 MOV 800 mg: 6 Placebo: 14
MK 4482 005 (AGILE CST 2, P005)	1/2	UK	A Randomized, Multicenter, Seamless, Adaptive, Phase I/II Platform Study to Determine the Optimal Dose, Safety, and Efficacy of EIDD 2801 for the Treatment of COVID 19	Phase 1: Randomized, open label, controlled versus standard of care Phase 2: Placebo controlled, blinded (randomized 1:1)	Phase 1: MOV 300, 600, 800 mg BID × 10 doses Phase 2: 1:1 MOV 800 mg or placebo BID × 10 doses	Males/females, ≥60 years of age, or ≥50 years of age with ≥ 1 well controlled comorbidity, with PCR confirmed SARS CoV 2	Ongoing Planned enrollment: approximately 198 As of [redacted], [redacted] participants enrolled in Phase 1 and [redacted] participants enrolled in Phase 2

Study ID	Phase	Country	Study Title	Study Design	Dosing Regimen	Study Population	Status of Study Subject Exposure
MK 4482 006 (EIDD 2801 2003, P006)	2a	USA	A Phase IIa, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of EIDD 2801 to Eliminate SARS CoV 2 Viral RNA Detection in Persons with COVID 19	Randomized, double blind, placebo controlled	Part 1: 1:1 MOV 200 mg or placebo BID x 5 days Parts 2 to 9: 3:1 MOV up to 800 mg or placebo BID x 5 days	Males/females, ≥18 years of age with laboratory confirmed SARS CoV 2	Enrollment Complete Part 1: MOV 200 mg: 23 Placebo: 23 Parts 2 to 9: MOV 400 mg: 62 MOV 800 mg: 55 Placebo: 39
MK 4482 007 (EIDD 2801 2004, P007)	2a	USA	A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study of the Efficacy and Safety of EIDD 2801 on SARS CoV 2 Virus Shedding in Newly Hospitalized Adults with PCR Confirmed COVID 19	Randomized, double blind, placebo controlled	Part 1: 1:1:1 MOV 200, 400 mg or placebo BID x 5 days Part 2: 2:1 MOV 400 mg or placebo BID x 5 days Part 3: 2:1 MOV 800 mg or placebo BID x 5 days Part 4 (optional): 2:1 MOV up to 800 mg or placebo BID x 5 days	Males/females, ≥18 years of age, with PCR confirmed SARS CoV 2	Ongoing Planned enrollment: approximately 80 participants As of [redacted], 65 participants enrolled

Study ID	Phase	Country	Study Title	Study Design	Dosing Regimen	Study Population	Status of Study Subject Exposure
MK 4482 001 (MOVe IN, P001)	2	Brazil, Canada, Chile, Colombia, France, Israel, Mexico, Philippines, Poland, Russia, South Africa, South Korea, Spain, Ukraine, UK, USA	A Phase 2/3 Randomized, Placebo Controlled, Double Blind Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of MK 4482 in Hospitalized Adults with COVID 19	Randomized, placebo controlled, double blind	Part 1: 1:1:1:1 MOV 200, 400, 800 mg or placebo Q12H × 5 days Part 2: 1:1 selected dose of MOV or placebo Q12H x 5 days	Males/females, ≥18 years of age, with PCR confirmed SARS CoV 2, hospitalized	Enrollment complete Part 1: MOV 200 mg: 73 MOV 400 mg: 73 MOV 800 mg: 72 Placebo: 75 Part 2: will not be conducted
MK 4482 002 (MOVe OUT, P002)	2/3	Argentina, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Egypt, France, Germany, Guatemala, Israel, Italy, Japan, Mexico, Philippines, Poland, Russia, South Africa, Spain Sweden, Taiwan Ukraine, UK, USA[c]	A Phase 2/3, Randomized, Placebo Controlled, Double Blind Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of MK 4482 in Non Hospitalized Adults with COVID 19	Randomized, placebo controlled, double blind	Part 1: 1:1:1:1 MOV 200, 400, 800 mg or placebo Q12H × 5 days Part 2: 1:1 selected dose of MOV or placebo Q12H x 5 days	Males/females, ≥18 years of age, with PCR confirmed SARS CoV 2, non hospitalized	Enrollment complete Part 1: MOV 200 mg: 74 MOV 400 mg: 77 MOV 800 mg: 74 Placebo: 74 Part 2 Combined IA3/IA4[b]: MOV 800 mg: 386 Placebo: 379 Part 2 [d]: As of 02 OCT 2021, 1433 participants enrolled

Study ID	Phase	Country	Study Title	Study Design	Dosing Regimen	Study Population	Status of Study Subject Exposure

[a] One site in the UK enrolled all participants. No sites in the US enrolled participants.
[b] IA4 was planned per protocol to occur after ~775 participants were randomized in Part 2 (the Phase 3 part of the study) and completed Day 29 follow up.
[c] Includes countries with sites that achieved Site Ready (SR) through Last Patient Last Visit (Day 29) in Part 1 and through Last Patient Last Visit (Day 29) for IA4 participants.
[d] Upon review of the IA3/IA4 data, the study was closed to enrollment on 02 OCT 2021 at the recommendation of the eDMC and in consultation with the US FDA.
BID twice daily; COVID 19 coronavirus disease 2019; EIDD Emory Institute for Drug Development; FE food effect; IA4 interim analysis 4; ID identification; MAD multiple ascending dose; MOV molnupiravir (MK 4482, EIDD 2801); PCR polymerase chain reaction; po oral(ly); Q12H every 12 hours RNA ribonucleic acid; SAD single ascending dose; SARS CoV 2 SARS associated coronavirus 2; UK United Kingdom; USA United States of America

5.2.2 Overview of Biopharmaceutics

5.2.2.1 Formulation Development

MOV and NHC have high solubility and high intestinal permeability. PIB and DFC formulations of MOV were developed and administered in the clinical studies. A PIB formulation, for compounding to a [redacted] mg/mL solution with sterile water, was administered for the Phase 1 SAD clinical study P004 Part 1, doses of 50 to 800 mg. The DFC formulations ([redacted], [redacted] and [redacted] mg unit strengths) were evaluated in P004 for single doses of 1200 mg and 1600 mg (Part 1), and 200 mg (food effect assessment, Part 2), as well as multiple ascending doses ranging from 50 to 800 mg Q12H for up to 5.5 days (Part 3). No changes in DFC formulation composition were made after the initial selection of the formulation used to support the Phase 1 study (P004). The MOV DFC formulation composition is presented in [Table 68]; only the 200 mg capsule will be available for commercial use.

Table 68: Composition of MOV DFC formulations Used in Clinical Studies

Component	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Molnupiravir	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hydroxypropyl Cellulose	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Microcrystalline Cellulose	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Croscarmellose Sodium	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Purified Water*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Magnesium Stearate	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Swedish Orange Opaque, Hypromellose size “0” Capsules	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
*Removed during manufacture				

In P004, the Phase 1 study, single oral doses of a PIB (50 to 800 mg) or DFC (1200 and 1600 mg) formulation were administered. In plasma, MOV was generally not detectable and only nucleoside metabolite NHC was detectable. NHC Cmax and AUC increased in an approximately dose-proportional manner across the range of doses and formulations tested. MOV DFC formulation administration provided similar systemic exposure to NHC (based on $AUC_{0\ inf}$ and $AUC_{0\ last}$) as the PIB solution formulation at the same dose. NHC has a short T_{max}, approximately 1-hour post dose following administration of PIB. Following administration of the DFC formulation, MOV/NHC absorption was slightly delayed, as demonstrated by a lower NHC C_{max} (up to 24% lower) and delayed NHC T_{max} (up to 0.75 hours later), indicating that the rate of absorption for the DFC formulation was slightly lower, but the extent of absorption was similar. The difference in C_{max} and T_{max} is likely due to rapid gastric emptying with the solution formulation.

5.2.2.2 Solubility and Permeability

MOV is highly soluble and highly permeable. MOV does not show significant pH-dependent solubility over gastrointestinal pH values. The solubility of MOV is 46 mg/mL in water and ranges from [redacted] mg/mL to [redacted] mg/mL in pH 1.2 to 8 buffer at 37 °C. MOV solubility was [redacted] mg/mL at pH 1.2, [redacted] mg/mL at pH 4.9 and [redacted] mg/mL at pH 6.8. MOV solubility in SGF (pH 1.8) was [redacted] mg/mL, [redacted] mg/mL in FaSSIF (pH 6.4) and [redacted] mg/mL in FeSSIF (pH 5.0). NHC is also highly soluble in biorelevant media; the solubility of NHC is [redacted] mg/mL and [redacted] mg/mL in SGF and FaSSIF, respectively. Based on these solubility data, gastric pH modifying agents are not expected to have a meaningful effect on MOV and NHC PK.

The intestinal permeability values of MOV and NHC were evaluated in the rat intestinal perfusion model. MOV and NHC were estimated to have a higher human Peff than metoprolol. MOV, NHC and metoprolol Peff values were calculated to be 2.16 x 10^{4} cm/s, 4.72 x 10^{4} cm/s and 1.5 x 10^{4} cm/s, respectively, from rat P_{eff} data. As metoprolol has a known human Fa of 95%, both MOV and NHC have estimated a projected human Fa values of >95%. Based on the high permeability in the in situ rat intestinal perfusion model, MOV and NHC are classified as highly permeable compounds.

5.2.2.3 Bioanalytical Methods for Molnupiravir, N-hydroxycytidine

Quantitative LC-MS/MS methods were established for the determination of NHC in human plasma. Methods were also established for the simultaneous determination of molnupiravir and NHC in human urine and plasma treated to prevent the ex-vivo hydrolysis of molnupiravir. The plasma methods utilized protein precipitation followed by HPLC with tandem mass spectrometric detection and quantitation was achieved by weighted linear regression using stable isotope-labelled internal standards (ISTD).

5.2.2.4 Bioavailability and Food Effect

Human absorption is expected to be high with Fa >95% for MOV and NHC based on data from the rat intestinal perfusion model and on PK studies in rat and dog where the oral bioavailability of NHC after orally dosing of MOV ranged from 52 to 100% (relative to IV administered NHC). The absolute human bioavailability of MOV (the prodrug) has not been determined but is considered to be negligible, given that little or no intact MOV was detected systemically. The absolute oral bioavailability of NHC following prodrug dosing has also not been determined in human, as no intravenous formulation has been developed.

In P004, Part 2, a standard high fat meal did not significantly impact the extent of MOV and NHC absorption as GMRs (90% CI) for NHC AUC0-inf was 0.955 (0.881, 1.03) and AUC0-last was 0.959 (0.881, 1.04). These values are within 5% of each other with the 90% CI spanning unity. Food slowed the absorption rate as evidenced by a 2-hour delay in NHC Tmax and a 35.6% reduction in Cmax. These results support that MOV may be administered without regard to food.

5.2.3 Overview of Clinical Pharmacology

The clinical pharmacology evaluation of MOV is based on 4 clinical studies, a Phase 1 study (P004) in healthy participants and modeling analyses which included data from P004 and 3 Phase 2 studies in participants with COVID-19 (P001 [Part 1], P002 [Part 1], and P006).

P004 assessed the safety, tolerability and PK of MOV and NHC following single and multiple ascending doses of MOV. This study included a food effect assessment. One hundred thirty participants were enrolled; 100 received at least 1 dose of MOV and 30 received placebo. Single doses of MOV up to 1600 mg and multiple Q12H doses up to 800 mg for 5.5 days were evaluated.

Because renal and hepatic elimination do not significantly contribute to elimination of MOV or NHC, no meaningful effect of renal or hepatic impairment on MOV or NHC PK is expected and no dedicated renal or hepatic impairment studies were conducted. No DDIs are expected because of the routes of MOV and NHC uptake and elimination, and because in vitro data indicate neither MOV or NHC are inhibitors or inducers of major metabolic enzymes or transporters. Therefore, no DDI studies were conducted.

Population PK (PopPK) modeling was performed to explore the influence of intrinsic and extrinsic factors on NHC disposition and was based on pooled PK data from P004 and Part 1 (Phase 2) data from P001 (hospitalized participants with COVID-19) and P002 (non-hospitalized participants with COVID-19). Participants in Part 1 of P001 and P002 received MOV 200, 400, and 800 mg Q12H for 5 days. The PopPK analysis included 2834 NHC concentrations above the lower limit of quantification from 497 study participants. The impact of age, sex, BMI, weight, race, ethnicity, geographic region, remdesivir use, and mild and moderate renal impairment on NHC PK was evaluated and associated with <2-fold alterations in exposures. This analysis supported the evaluation of the same dose of MOV in all participants in Phase 3.

The Phase 3 dose, 800 mg Q12H, was chosen based on the totality of the virologic data from P001, P002 and P006, trends in the clinical efficacy in P002 Part 1, safety data from all clinical studies (P004, P001, P002, and P006), and exposure-response modeling (Part 1 of P001 and P002). Investigations of exposure-response were not conducted for safety endpoints because there was no clinically relevant safety pattern identified with respect to dose. Exposure-response analyses of efficacy were conducted using SARS-CoV-2 RNA virologic endpoints (Part 1 of P001/P002 and P006) and clinical efficacy data (Part 1 of P002). Analysis of the SARS-CoV-2 mutation rate (a marker consistent with MOV's mechanism of action of viral error catastrophe) in P001 and P002 identified a trend in exposure-response relationship at >3 and >6 thresholds and a significant exposure-response relationship at the >9 threshold. Additionally, the SARS-CoV-2 viral load change from baseline in P002, and the model estimated viral load reduction among participants who begin treatment within 5 days of symptom onset in P001 and P002 indicated that the 800 mg dose provided a larger viral load decline, a steeper slope of viral load decline, and a higher proportion of participants achieving viral load BLOQ on Day 29, compared to lower dose levels. Lastly, a trend was observed for the hospitalization endpoint in P002 participants with

a time to symptom onset of ≤5 days, which indicated that the MOV 800 mg Q12H dose provided an increased clinical effect over lower MOV doses.

5.2.3.1 Summary of Single and Multiple Ascending Dose Study in Healthy Adult Participants

The PK, tolerability, and safety of orally administered MOV was evaluated in P004 (EIDD-2801-1001) [Table 67]. This study is complete and the CSR was submitted to the IND on [redacted]-20[redacted] (Sequence. No. 0090) (See [Sec. 1.6]).

The study design had 3 parts. Part 1 was an evaluation of single oral doses of MOV or placebo and Part 2 was an evaluation of the effect of food on single oral doses of MOV. Part 3 was an evaluation of multiple oral doses of MOV or placebo where study drug was administered Q12H for 5.5 days, the final dose being given on the morning of Day 6 (11 doses in total). At each dose level in Parts 1 and 3, participants were randomly assigned such that 6 participants received MOV and 2 participants received placebo in a blinded fashion. In Part 1, single doses of MOV/placebo were administered in the fasted state. For the Q12H dosing in Part 3, the first daily dose of MOV/placebo (morning dose) was administered in the fasted state and the second daily dose (evening dose) was administered in the non-fasted state.

The maximum single dose level was 1600 mg and the maximum multiple dose level was 800 mg Q12H for 5.5 days. In Part 2, 10 participants received a single 200 mg dose of MOV in each of 2 periods in an open-label, randomized crossover fashion, once in the fasted state and once in the fed state (following a high-fat meal), separated by a washout period of 14 days. At completion, single doses up to 1600 mg MOV or placebo and multiple doses (Q12H for 5.5 days) up to 800 mg MOV or placebo were administered to 130 participants; of these 130 participants, 100 received at least one dose of MOV.

Part 1 (P004)

MOV was quantifiable in only some participants at time points up to 1.5 hours post-dose at doses ≥400 mg. Plasma concentrations were close to the LLOQ of 5 ng/mL and <0.5% of NHC.

NHC was detected in the plasma of all participants following all dose levels up to at least 4 hours post-dose. The median NHC T_{max} was 1 hour for doses up to 800 mg (PIB formulation) and slightly delayed, 1.75 and 1.50 hours, for the 1200 mg and 1600 mg doses (capsule formulation). Following peak plasma concentrations, NHC concentrations declined in an essentially monophasic manner for most participants; a biphasic profile was observed in 2 participants following the 1200 mg dose and in all 6 participants following the 1600 mg dose. This profile was likely not apparent at lower doses because plasma NHC concentrations were below the LLOQ of the assay, (5 ng/mL). The geometric mean NHC $t_{1/2}$ was approximately 1 hour for most participants, likely reflecting the initial α-phase. Beginning at doses of 800 mg, some participants had a second apparent β-phase which was likely present but below the limit of quantification at lower doses. The presence of a β-phase for some participants at higher doses resulted in higher variability and longer mean $t_{1/2}$ reported.

However, the α-phase accounted for the majority of AUC. Increases in NHC $AUC_{0\ inf}$ and C_{max} were approximately dose proportional across the range of doses evaluated.

MOV was generally not detected in the urine following administration of single doses of 50 to 1600 mg. The percentage of the dose administered recovered in urine from 0 to 24 hours postdose ($Fe_{0\ 24}$) detected as NHC ranged from 0.82% following the 50 mg dose to 6.7% following the 1600 mg dose. The majority of NHC elimination occurred during the first 4 hours postdose.

Part 2 (P004)

MOV was generally not detected in plasma following oral (capsule) administration of single 200 mg doses in the fasted and fed states. MOV was quantifiable in 1 of 10 participants at the 0.5-hour post-dose time point in the fasted state (plasma concentration was just above the LLOQ [5 ng/mL]). NHC was quantifiable in plasma for all 10 participants up to at least 6 hours post-dose in both the fasted and fed states. Administration of single doses of 200 mg (as capsules) in the fed state (following a high-fat meal) did not significantly impact the extent of MOV and NHC absorption as GMR (90% CI) for NHC AUC0-inf was 0.955 (0.881, 1.03) and AUC0-last was 0.959 (0.881, 1.04); these were within 5% of each other with the 90% CI spanning unity. Food slowed the absorption rate as evidenced by a 2-hour delay in NHC Tmax and a 35.6% reduction in Cmax. These results support that MOV may be administered without regard to food.

Part 3 (P004)

Consistent with observations following single dose administration, MOV was generally not detected in the plasma following multiple dose administration. MOV was quantifiable for some participants up to 1-hour post-dose on Days 1 and 6 at doses ≥100 mg (plasma concentrations just above LLOQ of 5 ng/mL). NHC was detected in the plasma of all participants following all dose levels up to at least 4 hours post-dose. No accumulation of NHC was observed following the administration of multiple doses of 50 to 800 mg MOV (Q12H for 5.5 days, as capsules). In the range of 50 to 400 mg Q12H, values of NHC $t_{1/2}$ were consistent with those observed following single-dose administration. For 1 participant treated with 600 mg Q12H, a second terminal phase was captured and the NHC $t_{1/2}$ was 13.8 hours. Following treatment with 800 mg Q12H, values of NHC $t_{1/2}$ ranged from 1.49 to 19.1 hours. Consistent with observations at higher doses in Part 1, it is anticipated that these ranges in $t_{1/2}$ reflect an initial α-phase with $t_{1/2}$ of approximately 1 hour, which accounts for the majority of AUC, followed by a terminal β-phase with a $t_{1/2}$ which may be as long as approximately 19 hours. Increases in NHC $AUC_{0\ \tau}$ and C_{max} were approximately dose proportional across the range of doses tested. The steady state $AUC_{0\ 12hr}$, C_{max}, and C_{12hr} of NHC at the 800 mg Q12H dose were 8450 ng*hr/mL (%CV: 18.5%), 2970 ng/mL (%CV: 16.8%), and 16.7 ng/mL (%CV: 42.8%), respectively.

5.2.3.2 Summary of Data Analyses from More than One Study

A summary of key PK, virology and exposure response modeling used to support Phase 3 dose selection are described below.

Population PK and exposure-response analyses were performed at the time of IA2 after completion of P001 (Part 1) and P002 (Part 1); results were submitted to the IND on [redacted]-20[redacted] (Sequence No. 0093). A preliminary PopPK model was developed based on plasma NHC concentration data from 497 participants (99 from the Phase 1 study P004, 196 from Part 1 of P001, and 202 from Part 1 of P002). Exposure-response analyses were performed for a number of virologic and clinical endpoints for P001 and P002, including endpoints derived from longitudinal SARS-CoV-2 RNA viral load data, mutation rate, and hospitalization rate (only applicable in P002). Findings from exploratory analyses of virologic endpoints from OP samples were generally consistent with those from NP samples; therefore, only data and results from NP samples are presented below. Full virology and clinical efficacy results from Part 1 of P001 and P002 are provided in Section 5.2.4 and are summarized here for the purpose of the exposure-response analyses.

5.2.3.2.1 Plasma NHC Population PK Analyses

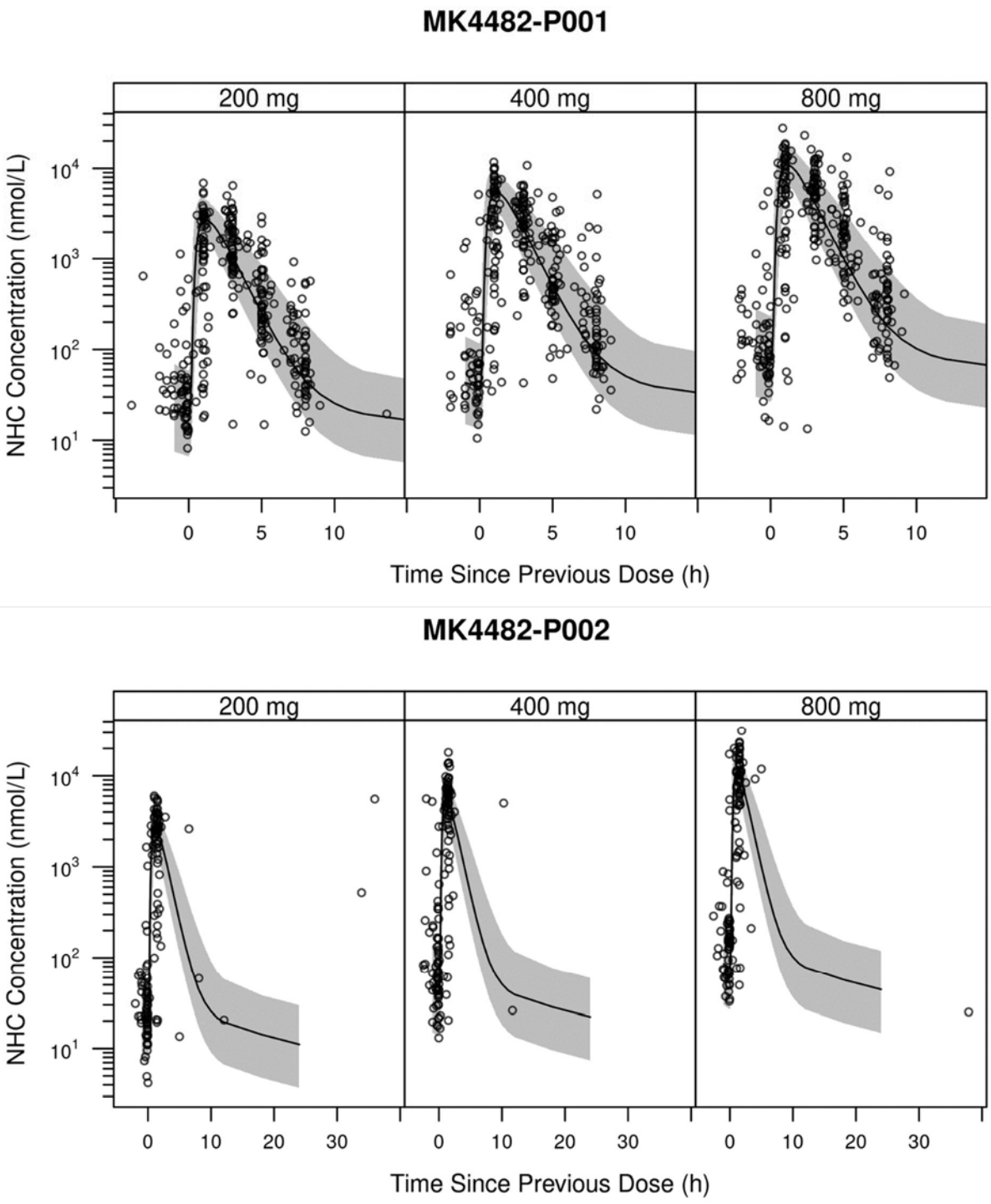
The preliminary PopPK model showed that the PK of NHC was best described by a 2- compartmental model with first order elimination [Figure 12].

NHC demonstrated dose-proportional PK with minimal accumulation, consistent with a short t1/2. NHC PK appeared to be comparable for both participants with COVID-19 and healthy participants. A slightly wider distribution of individual exposures (AUC values) in Phase 2 (Part 1 of P001 and P002) may reflect a true difference (eg, due to covariates) or may reflect the more limited (sparse sampling) concentration data in Phase 2 and/or potential collection or data errors. Analyses of the effect of demographic factors on PK were conducted for BMI, age, gender, body weight, ethnicity, race, geographic region, remdesivir use, and renal impairment. The largest PK effects were seen for body weight（the ratio of median model-predicted AUC0-12 for participants >96 kg to participants <73 kg was ~0.75 at 200 mg, ~0.65 at 400 mg, and ~0.68 at 800 mg. All other factors evaluated had a minimal impact on PK. A total of 236 participants with mild (eGFR 60-79 mL/min/1.73 m^2) and 41 participants with moderate (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m^2) renal impairment were included in the population PK analysis. The results suggest that mild and moderate renal impairment have minimal impact on NHC PK, with the ratio of median model-predicted AUC0-12 for participants with mild or moderate renal impairment vs. normal renal function of approximately 1 across the 200 to 800 mg dose range. These results support the use of the same dose in all participants in Phase 3. Participants with severe renal impairment have not been evaluated.

A summary of the model predicted NHC exposure estimates for P001 and P002 are shown in [Table 69]. The mean model predicted NHC Cmax and AUC0-12 was 10.8 µM and 37.8 hr*µM, respectively, for the combined P001 and P002 population following 5 days of dosing with MOV 800 mg Q12H.

The PopPK analysis was subsequently updated to include all available data from Part 1 of P001 and P002, P004, and P006. A brief memo highlighting key results from the analysis is provided [Ref. 5.3.5.3: 07W8SR].

Figure 12: Overlay of Observed and Model-predicted Plasma NHC Concentrations from Parts 1 of P001/P002 versus Time Since Previous Dose



Open circles: observed concentrations in P001/P002

Gray area: 90% confidence interval of model predicted concentrations

Solid line: median

Table 69 Summary of Model-Predicted NHC Exposures After the Last Dose in COVID-19 Patients at Interim Analysis 2 Stratified by Study and Dose (P001 and P002)

Variable		MK-4482-P001			MK-4482-P002		
		200 mg (n = 68)	400 mg (n = 63)	800 mg (n = 65)	200 mg (n = 69)	400 mg (n = 70)	800 mg (n = 63)
NHC AUC0-12 (nmol.h/L)	Mean (SD)	8260 (3400)	17300 (8740)	31700 (13700)	8990 (5850)	21600 (18300)	44100 (41800)
	Median	7380	14100	27700	7510	16000	33800
	Min, Max	3700, 21200	5360, 53100	11600, 87700	4540, 47000	7880, 133000	18000, 310000
Maximum NHC Concentration (nmol/L)	Mean (SD)	2540 (782)	4820 (1330)	9580 (2700)	2750 (809)	5800 (2590)	12000 (5350)
	Median	2470	4840	8910	2570	5200	10800
	Min, Max	971, 4620	2150, 8350	5010, 19900	1300, 6240	2950, 21800	6400, 41500
Trough NHC Concentration (nmol/L)	Mean (SD)	50.5 (83.3)	157 (370)	224 (474)	75.4 (265)	189 (462)	457 (1670)
	Median	23.4	45.3	85.6	24.2	48.9	113
	Min, Max	5.09, 563	6.17, 2590	11.8, 2900	4.01, 2090	12.6, 2690	33.7, 11800

Abbreviations: AUC0-12 area under the concentration from 0 to 12 h after the last dose; Max, maximum; Min, minimum; SD, standard deviation.

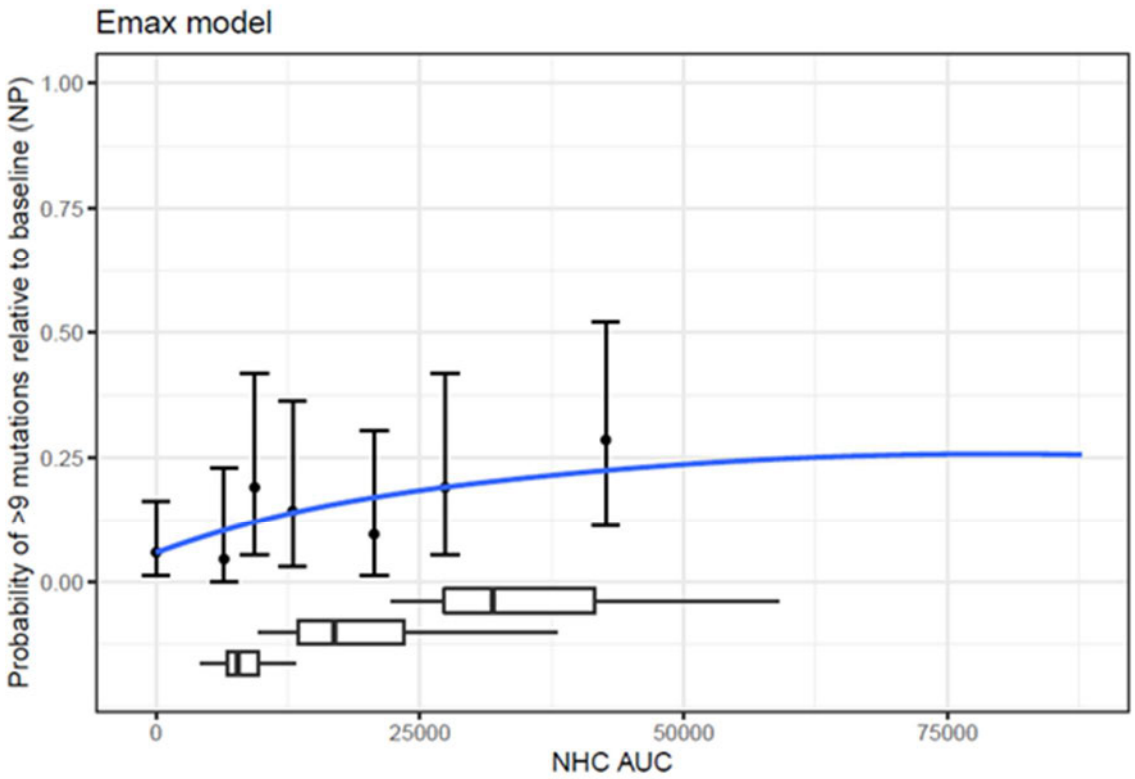
5.2.3.2.2 Exposure-Response Analyses of Data from P001 and P002 (Interim Analysis 2) and P006

5.2.3.2.2.1 Exposure-Response Relationship for Virology Endpoints

An increased SARS-CoV-2 mutation rate was observed in participants receiving any MOV dose compared with those receiving placebo in Part 1 of P001 and P002, and in P006, consistent with the mechanism of action of viral error catastrophe for MOV. Mutations were observed throughout the SARS-CoV-2 genome at >1,500 separate loci in samples from P001 and >3,000 loci in P002 and were not localized to the polymerase active site. This suggests these mutations were due to NHCs mechanism of action and not to treatment-emergent resistance.

There is evidence of a dose effect at the end-of-treatment (Day 5) timepoint in the pooled NP sample mutation data from P001/P002. Using post hoc defined thresholds, 9/18 participants (50%) in the 800 mg group had >9 nucleotide mutations per 10,000 bases compared with 3/24 (13%) and 4/25 (16%) in the 400 mg and 200 mg groups, and 2/22 (9%) in the placebo group. Exposure-response analysis of the mutation rate data identified a trend in exposure-response relationship (p 0.10) at >3 and >6 thresholds and a significant exposure-response relationship (unadjusted p-value of <0.05) at the >9 threshold (number of nucleotide mutations per 10,000 bases across the viral genome (30,000 bases), compared to the baseline (Day 1) sequence). Mutation rate exposure-response relationship was best described by Emax logistic regression models, which indicate that the drug effect may be saturating at exposures in the range of the 800 mg dose based on the estimated plateau that is apparent in [Figure 13].

Figure 13: Binned Data and Logistic Regression Model-Estimated Exposure-Response Relationship for Probability of Mutation Rate > 9 per 10,000 Bases Relative to Baseline in P001/P002



Vertical bars represent the 95% confidence intervals corresponding to the observed mutation rate relative to baseline.

The analysis of the impact of MOV on viral infectivity (P006), as assessed by the proportion of participants with a positive viral culture on-treatment and post-treatment (among participants with detectable levels of cultured virus at baseline), also supports a drug effect and a trend for a dose effect. In P006, of the 170 participants with an evaluable NP swab, 43.5% (74/170) showed detectable levels of cultured virus at baseline, as assessed by RT-PCR of culture supernatants 2- and 5-days post infection. At Day 5, 0.9% (1/117) participants who received MOV (all doses) had a positive viral culture compared to 11.1% (6/54) placebo (unadjusted p 0.0025, not controlled for multiplicity). At Day 3, a potential drug and dose effect was observed in the proportion of participants with a positive viral culture: 18.2% for MOV 200 mg; 11.6% for MOV 400 mg; 1.9% for MOV 800 mg; and 16.7% for the pooled placebo participants [Table 70].

Table 70: Summary of qPCR Infectivity in Participants with Positive Baseline Cultures in P006

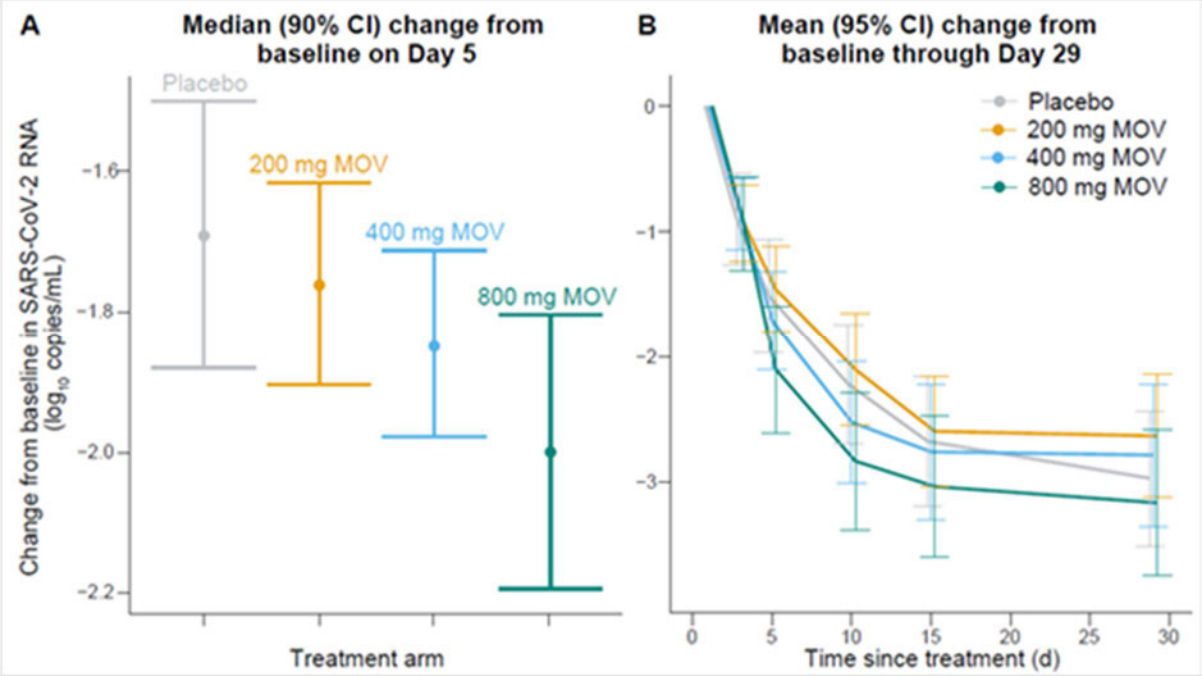
	Molnupiravir 200 mg	Molnupiravir 400 mg	Molnupiravir 800 mg	All Molnupiravir	Placebo
Category	**n/N (%)**	**n/N (%)**	**n/N (%)**	**n/N (%)**	**n/N (%)**
Day 1					
Number of Participants with Positive Infectivity	11/22 (50.0)	18/43 (41.9)	20/52 (38.5)	49/117 (41.9)	25/53 (47.2)
p-value [a]	>.9999	0.6816	0.4320	0.6167	
p-value [b]					0.3144
Day 3					
Number of Participants with Positive Infectivity	4/22 (18.2)	5/43 (11.6)	1/53 (1.9)	10/118 (8.5)	9/54 (16.7)
p-value [a]	>.9999	0.5691	0.0161	0.1225	
p-value [b]					0.0095
Day 5					
Number of Participants with Positive Infectivity	1/22 (4.5)	0/42 (0.0)	0/53 (0.0)	1/117 (0.9)	6/54 (11.1)
p-value [a]	0.6658	0.0335	0.0270	0.0043	
p-value [b]					0.0025
Day 7					
Number of Participants with Positive Infectivity	1/21 (4.8)	0/47 (0.0)	0/52 (0.0)	1/120 (0.8)	2/56 (3.6)
p-value [a]	>.9999	0.4990	0.4960	0.2379	
p-value [b]					0.092

Abbreviations: mITT = modified Intent-to-Treat; n = number of participants with response; N = number of participants; NP = nasopharyngeal; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus-2.
a. P-values were based on the Fisher exact test, compared with placebo.
b. P-values for the dose response assessment were based on Exact Cochran-Armitage trend test, compared with placebo.
Note: Determination of infectious virus from NP swabs was determined by isolation in Vero cell line cultures followed by RT-PCR evaluation of supernatants.

[redacted]

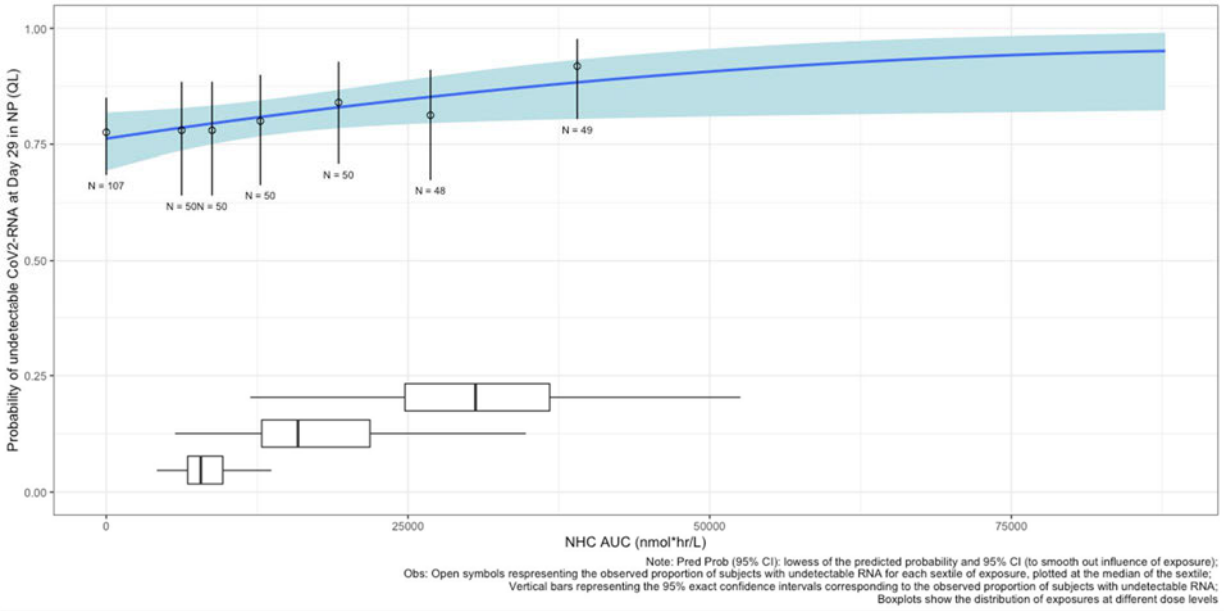
Exposure-response analyses of SARS-CoV-2 RNA virologic endpoints were conducted with datasets at IA2 from P001/P002. The SARS-CoV-2 viral load change from baseline in P002, and the model estimated viral load reduction among participants with TSSO of ≤5 days in P001/002 suggest that the MOV 800 mg dose provides a larger viral load decline [Figure 14], a steeper slope of viral load decline, and a higher proportion of participants achieving viral load BLOQ by Day 29 [Figure 15] compared with placebo, MOV 200, or 400 mg.

Figure 14: Model Estimated Relationship between Dose and Viral Load Change from Baseline on Day 5 Simulated from Exposure-Response Model (A) and Observed Viral Load Reduction over Time Based on TSSO ≤ 5 days Subset in P001/P002 (Log10 Baseline Viral Load Fixed to Typical Value of 6) (B)



CI, confidence interval; MOV, molnupiravir; NHC, β-D-N4-hydroxycytidine

Figure 15: Exposure-Response Analysis for Probability of Undetectable Viral Load on Day 29 in P001/P002 at IA2



In P006, time to clearance of viral RNA was the primary endpoint and was shorter (median [95% CI]) for participants receiving 800 mg MOV: (14 [13, 14] days) compared with those administered placebo (15 [15, 27] days) (log-rank p 0.0128). The proportion of participants who achieved undetectable SARS-CoV-2 RNA at each time point was also greater in the MOV 800mg group compared with the placebo group (30.2% vs. 13.1% with p 0.0373 on Day 5 and 95.8% vs. 82.1% with p 0.0343 on Day 28). Analysis of change from Baseline in SARS-CoV-2 viral load (log10 copies/mL) also showed a larger decrease in the MOV 800mg treatment group compared with any of the other treatment groups from Days 3 to 28 (-0.547 log10 copies/mL with p 0.0062 and -0.534 log10 copies/mL with p 0.0060 for the differences between the MOV 800-mg and placebo groups on Days 5 and 7). See Section 5.2.4.3.3 for additional detail on efficacy results in P006.

Virologic data from P001, P002, and P006 provide evidence of MOV drug effect and support a conclusion that the magnitude of this drug effect is larger at the 800 mg dose than at lower doses. The magnitude of the effect observed with the 800 mg dose is in the range of virologic effects seen with therapeutic mAbs authorized for emergency use [Table 71] [Ref. 4.3: 05N24Z, 05NDX9].

Table 71: Comparison of Viral Load Reduction for MOV in Part 1 of P002 versus SARS-CoV2 Monoclonal Antibodies Authorized for Emergency Use by FDA

	MOV	Casirivimab/Imdevimab [a]	Bamlanivimab and Etesevimab[b]
Dose	800 mg Q12H for 5 days	8000 mg, Single Dose	2800/2800 mg, Single Dose
Time to Symptom Onset (TSSO, days)	5 (median for P002)	3 (median)	4 (median)
Viral Load Change from Baseline vs. Placebo, Difference (log10 copies/mL)	0.47 at Day 5 in Part 1 P002 0.71 at Day 5 in the subset of TSSO ≤5 in Part 1 P002 0.25 at Day 10 in Part 1 P002 0.60 at Day 10 in the subset of TSSO ≤5 in Part 1 P002	0.60 at Day 7, subset of baseline serum antibody status as negative	0.55 at Day 3 1.12 at Day 7 0.57 at Day 11

a. [Ref. 4.3: 05Q5RY]
b. [Ref. 4.3: 05Q5X8]

In summary, these exposure-response analyses support the following conclusions:

- Consistent with the proposed mechanism of action of viral error catastrophe, a higher mutation rate across the viral genome was seen in the MOV-treated groups compared with placebo in P001, P002 (Part 1), and P006. In P001 and P002, the highest percentage of participants with >9 viral mutations per 10,0000 bases was observed in the 800 mg Q12H treatment group.

- An analysis of SARS-CoV-2 infectivity from the P001 and P002 studies showed no infectious virus detected in any evaluable sample in MOV treated participants by Day 5. Similar analyses performed in P006 also demonstrated 800 mg Q12H of MOV reduced production of infectious virus compared with placebo.

- Analysis of NP and OP swabs from participants in both P001 and P002 indicated that any dose of MOV inhibits replication of SARS-CoV-2, as demonstrated by a greater decrease from baseline in viral RNA compared to placebo at Days 5 (EOT) and Day 10, and by a larger proportion of participants with undetectable viral RNA at Days 15 and Day 29.

- Across all studies, the largest overall magnitude of antiviral effect was observed for the 800 mg dose compared with the 200 mg and 400 mg doses. These differences in virology endpoints were more pronounced in participants enrolled ⩽5 days following symptom onset.

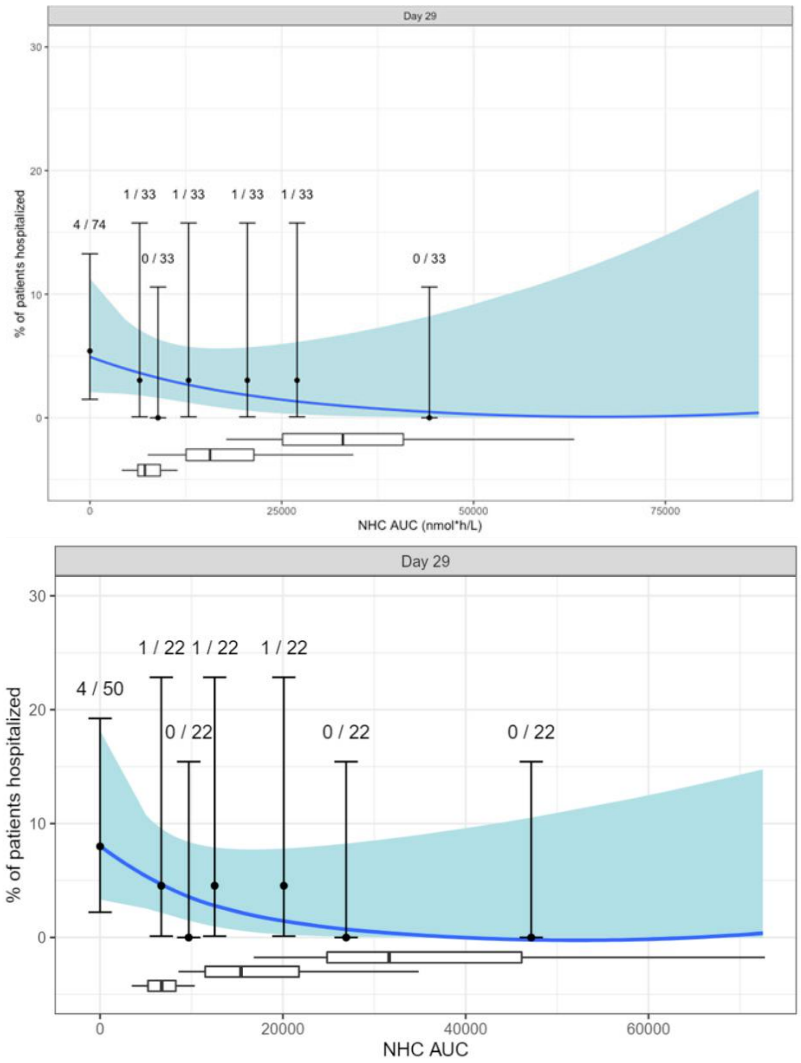
- Available virologic data show that the MOV dose of 800 mg Q12H provides a substantial effect and suggest that the effect is near the plateau of the dose response curve.

5.2.3.2.2.2 Clinical Efficacy

Limited drug effect was observed on clinical efficacy endpoints in P001 and exposure-response analyses were not conducted for the primary efficacy objective of P001.

The primary endpoint in P002, hospitalization or death, was evaluated in IA2 to inform on dose selection. The results should be interpreted with caution given the small sample size and number of events but suggest a potential drug and dose effect and the importance of early treatment on the clinical outcome of hospitalization. For participants who had a TSSO of ≤5 days, trends were observed in the dose- and exposure-response relationships for the endpoint of hospitalization, suggesting that the MOV 800 mg Q12H dose provides an increased clinical effect over lower MOV doses [Figure 16]. The exposure-response analyses included only participants with available PK data. Three participants in the 800 mg group were hospitalized before completing the 5-day course of treatment. These subjects only received between 1 to 3 doses of study drug before hospitalization and therefore had no PK samples collected.

Figure 16: Logistic Regression Exposure-Response Model Prediction of the Probability of Hospitalization Rate in P002 Participants (top, p-value: 0.179) and in P002 Participants with TSSO ≤ 5 days (bottom, p-value: 0.098)



Note: A 2 tailed hypothesis test was conducted to test the effect of exposure (NHC AUC) on hospitalization rates, resulting in the corresponding p values.
Blue line (shaded area): Predicted probability (95% confidence interval)
Observations: symbols representing the observed proportion of subjects hospitalized for each sextile of exposure, plotted at the median of the sextile. Vertical bars representing the 95% confidence intervals corresponding to the observed proportion of subjects hospitalized
Boxplots: distribution of exposures at 200, 400, or 800 mg

5.2.3.2.2.3 Clinical Safety

Investigations of exposure-response were not conducted for safety endpoints because there was no clinically relevant safety pattern identified with respect to dose. Single doses of MOV up to 1600 mg or multiple doses up to 800 mg MOV Q12H for 5.5 days were generally well tolerated in healthy participants. Multiple doses up to 800 mg MOV Q12H for 5 days were generally well tolerated in participants with COVID-19. No clinically meaningful trends were observed in AEs, SAEs, drug-related AEs, discontinuations due to AEs or clinical laboratory values as a function of dose or treatment. No clinically meaningful hematological or liver function laboratory test result abnormalities were observed. These safety data are detailed in Section 5.4.

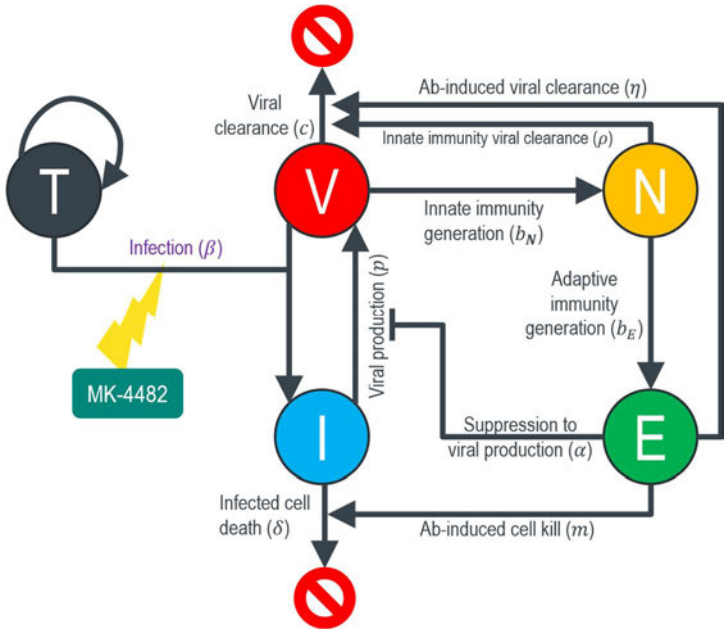
5.2.3.3 Mechanistic Viral Dynamics Modeling of Data from P001 and P002 (Interim Analysis 2)

A viral dynamics model has been developed and used to analyze SARS-CoV-2 RNA. The modeling results suggest a drug and dose effect in P002 Part 1, particularly in participants enrolled ≤5 days following symptom onset. The viral dynamics model provides a potential mechanistic explanation for the limited observed viral load drug effects, particularly in P001, as related to the timing of treatment start relative to the natural time-course of infection. The model suggests that treatment could provide more substantive drug effects on viral load and infectivity if dosing is started rapidly following symptom onset.

The core mechanisms of the SARS-CoV-2 viral infection process and COVID-19 disease progression are incorporated in the model [Figure 17]. The model mathematically represents the cellular infection process by the SARS-CoV-2 virus and the induced innate and adaptive immunity responses to the infection, which together describe the expected rise and fall of viral load during the natural (untreated) disease course. MOV drug effect was assumed to inhibit viral infection rate by reducing the infectivity consistent with the catastrophic mutational error mechanism of action. A simplified drug effect of 95% reduction of viral infectivity during the course of treatment was implemented to represent active treatment arms with a robust and highly effective dose of MOV.

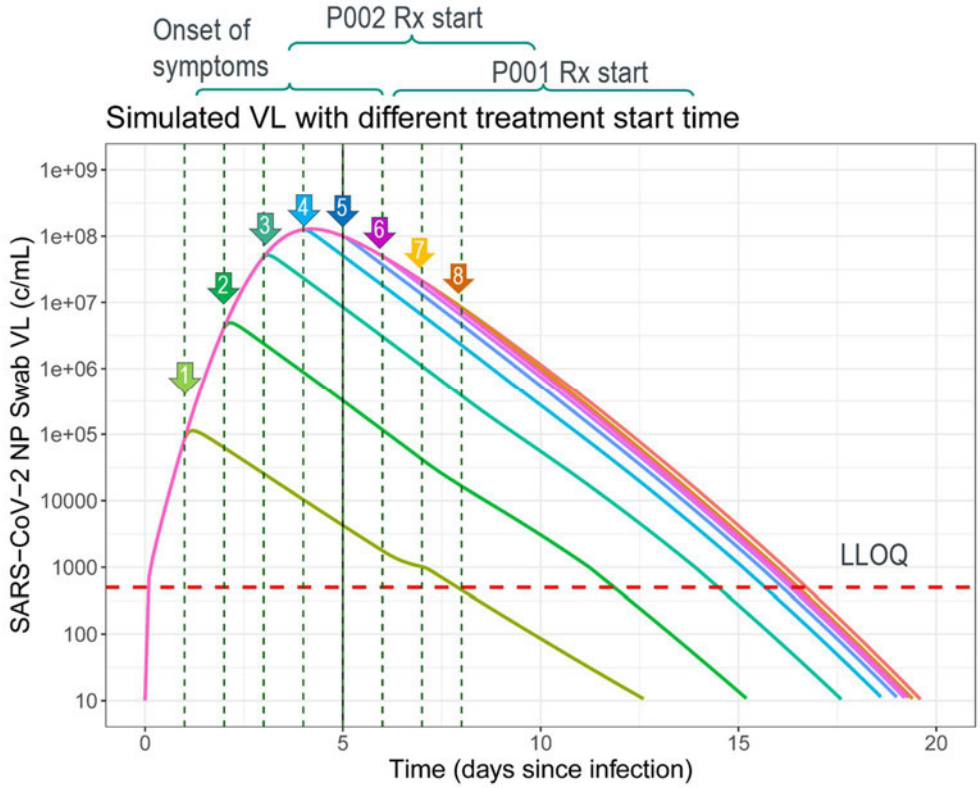
SARS-CoV-2 longitudinal virology data from two ferret challenge studies [Ref. 4.3: 05NRF7, 06CX3L] as well as viral load and viral infectious titer data from P001 and P002 were used to inform the model parameters. The viral dynamics modeling suggests that, untreated post infection, virus grows with peak achieved at day 4 and then gradually declines with BLOQ achieved at ~ day 15. When MOV treatment is started early (on day 1-3 post infection), treatment slows the growth of the virus, resulting in a lower peak viral load relative to no treatment and a shortened duration of measurable viral load. With further delay of the treatment, the magnitude of the drug effect diminishes. After day 5 or 6, the viral load drug effect becomes smaller [Figure 18].

Figure 17: Diagram of viral dynamics modeling structure.



T: Target cells, V: SARS-CoV-2 virus, I: SARS-CoV-2 infected cells, N: Innate immunity effector cells, E: Adaptive immunity effector cells.

Figure 18: Simulated SARS-CoV2 Viral Load Profiles in Typical Patients for a Range of MOV Treatment Start Times (treatment start depicted as numbered downward arrows) from 1-Day to 8-Days After Infection Start



5.2.3.4 Comparison and Analyses of Results Across Studies

5.2.3.4.1 Pharmacokinetics in Healthy Participants and Patients with COVID-19

The PK of MOV and NHC were evaluated at single MOV doses ranging from 5 to 1600 mg and at MOV doses ranging from 200 to 800 mg Q12H for 5.5 days in healthy adult males and females (P004) and at MOV doses ranging from 200 to 800 mg Q12H for 5 days in participants with COVID-19 (P001, P002). MOV is an orally administered prodrug of NHC. Rapid hydrolysis of MOV occurs during absorption/first pass to deliver NHC to systemic circulation. MOV largely converts to NHC before entering systemic circulation and was generally not detected in plasma (any measurable MOV concentrations were <0.5% of NHC Cmax). NHC is the primary circulating analyte and is taken up into tissues and anabolized to the active moiety NHC-triphosphate (NHC-TP). A PIB formulation reconstituted with water was administered in P004 at single doses of 5 to 800 mg; otherwise, MOV was administered as a capsule formulation.

NHC reaches peak concentrations by approximately ~1.5 hours following oral dosing of MOV as a capsule. NHC has a short α-phase t1/2 which accounts for the majority of AUC, resulting in minimal accumulation after multiple Q12H dosing. A β-phase t1/2 of up to

approximately 19 hours was observed for some participants at higher doses and was likely present but not detectable at lower doses. PK parameter values for NHC increase approximately proportionally with dose, and single-dose PK is predictive of multiple dose exposure. The steady state AUC0-12hr, Cmax, and C12hr of NHC following administration of the 800 mg BID doses to healthy participants were 8450 ng*hr/mL (%CV: 18.5%), 2970 ng/mL (%CV: 16.8%), and 16.7 ng/mL (%CV: 42.8%). A high fat meal delayed Tmax by 2 hours and reduced Cmax by 35.6% but had no effect on NHC AUC, indicating no effect of food on efficacy or safety. MOV was therefore administered in Phase 2 and 3 without regard to food. The PK of NHC was similar for healthy adults and those with COVID-19 infection.

5.2.3.4.2 Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion

MOV is a high permeability, high solubility compound. The absolute human bioavailability of MOV (the prodrug) has not been determined, but is considered to be negligible, as little or no intact MOV was detected systemically. Preclinical data suggest that MOV delivers NHC with moderate to high oral bioavailability, consistent with the early Cmax observed clinically. MOV does not show significant pH-dependent solubility over gastrointestinal pH values and solubility values are [redacted] mg/mL; therefore, gastric pH reducing agents would not be expected to alter PK of NHC.

Following oral administration, MOV is converted to NHC prior to reaching systemic circulation, likely involving the high capacity and widely distributed CES1 and CES2 carboxylesterases. MOV is only detected at very low levels in the clinic. Based on preclinical data, the majority of the MOV-related dose is expected to be converted in humans to NHC which is taken up into tissues and anabolized to the active moiety NHC-TP, and then ultimately to uridine and/or cytidine via the same pathways as those involved in endogenous pyrimidine metabolism. These preclinical data are supported by a semi-quantitative analysis of urine collected in the first in human study P004 following BID doses of 100-mg and 800-mg MOV. NHC, cytidine, uridine, and NHC-glucuronide were all detected in urine from both dose groups with concentrations that increased in an approximate dose-dependent manner. This conversion of NHC to uridine/cytidine would be expected to result in retention of [^{14}C]; consequently, a human ADME study with labelled MOV was not conducted. NHC is not bound to plasma proteins.

In healthy adults, MOV was generally detected at very low levels in urine. The percentage of the dose administered recovered in urine over the time interval 0 to 24 hours post dose (Fe0-24) detected as NHC ranged from 0.820% following the 50 mg dose to 6.70% following the 1600 mg dose.

5.2.3.4.3 Intrinsic Factors

A PopPK analysis including data from healthy adults in P004 and participants with COVID-19 in Part 1 of P001 and P002 was conducted to evaluate the impact of demographics and other intrinsic factors on the PK of NHC. Out of 497 patients, 94 (19%) were ≥65 years and 21 (4%) were ≥75 years. Age was not identified as a significant covariate in the model and the PK of NHC was similar in geriatric participants compared with younger participants.

Additional covariates such as sex, BMI, ethnicity (ie, Latino or Hispanic vs. not), and disease severity did not impact the PK of NHC. Body weight was identified as a statistically significant covariate of NHC PK; however, it had no clinically meaningful impact (ie, <2-fold change in exposures) over a body weight range of 48 to 172 kg. Based on data available to date, no apparent effect of race, ethnicity or geographic region on PK was observed. It should be noted that the majority of the analysis population were White or Caucasian (77.4%), non-Hispanic/Latino (70.2%), and from North America or Europe (76.4%). Based on these results, no dose adjustment in patients based on age, sex, body weight, race, ethnicity or geographic region is proposed.

Renal impairment is not anticipated to meaningfully impact NHC PK. In P004, minimal renal involvement in the elimination of NHC was observed (<10% of the dose was excreted as NHC in the urine over 24 hours); therefore, participants with eGFR ≥30 mL/min/1.73 m^2 by the MDRD calculation were enrolled in P001 and P002. Out of 483 participants with data on renal function available in the PopPK dataset, 223 participants had normal renal function, 236 participants had mild renal impairment, and 41 participants had moderate renal impairment. The PopPK analysis suggested no difference in NHC PK in individuals with mild or moderate renal impairment compared to those with normal renal function, with the ratio of median model-predicted AUC0-12 being 1 across the 200 to 800 mg dose range. The PK of NHC has not been evaluated in study participants with eGFR <30 mL/min/1.73m^2. Renal elimination does not contribute significantly to elimination of MOV or NHC; and while severe renal impairment can disrupt gene expression of hepatic cytochrome P450 (CYP) enzymes, these enzymes are not involved in elimination of NHC. Consequently, based on the route of elimination for MOV and NHC, severe renal impairment and ESRD are not expected to have a significant effect on NHC elimination. Based on these data, no dedicated study of renal impairment was conducted and no dose adjustment in patients with any degree of renal impairment is proposed.

Hepatic elimination is not expected to be a major route of elimination for NHC based on preclinical data. Drug absorption is not expected to be altered in hepatic impairment due to high solubility in buffers with and without bile acids. Therefore, no dedicated hepatic impairment study was conducted, and no dose adjustment is proposed in patients with any degree of hepatic impairment.

In conclusion, based on PopPK analysis of Phase 1 and 2 data and preclinical and clinical data regarding routes of elimination, the 800-mg dose of MOV can be used in patients infected with COVID-19 with no dose adjustment regardless of age, sex, body weight, race, ethnicity, geographic region, or renal or hepatic impairment.

5.2.3.4.4 Extrinsic Factors

MOV is unlikely to be a victim or perpetrator of CYP-related DDIs based on its anticipated metabolic pathways and lack of CYP inhibition/induction in vitro. Given that the hydrolysis of MOV to NHC is likely by high-capacity esterases, and the uptake of NHC and formation of NHC-TP are by host transporters and kinases important in the regulation of pyrimidine nucleotides, it is unlikely that other drugs will impact the exposure of NHC-TP in tissues. In PopPK analysis, remdesivir use was evaluated as a concomitant medication; no effect on

NHC PK was observed. In addition, MOV and NHC did not inhibit or induce the activity of any of the xenobiotic metabolic enzymes and transporters tested in vitro. These data suggest that the potential for DDIs between MOV/NHC and comedications is low. Therefore, no clinical drug-drug interaction studies were conducted.

No pharmacodynamic interaction is expected between MOV and other commonly administered antivirals based on a lack of synergy or antagonism for antiviral activity in vitro against SARS-CoV-2 for NHC in combination with 3TC, abacavir, FTC, hydroxychloroquine, nelfinavir, ribavirin, sofosbuvir, or tenofovir.

5.2.3.5 Summary of Clinical Pharmacology Results

The key findings of the MOV clinical pharmacology assessments are as follows:

- A clinical dose of 800 mg Q12H in patients infected with COVID-19 was selected based on the totality of the virologic data, trends in the clinical efficacy in Part 1 of P002, safety data in healthy participants and those with COVID-19, and exposure-response modeling.
- MOV has demonstrated high solubility and high intestinal permeability/absorption for both MOV and NHC.
- Following oral administration, MOV is converted to NHC prior to reaching systemic circulation, likely involving the high capacity and widely distributed CES1 and CES2 carboxylesterases. MOV was quantifiable in only a minority of participants and only near Tmax with peak concentrations of MOV <0.5% of NHC.
- Preclinical and clinical data indicate that uptake and intracellular anabolism/catabolism of NHC involves the same pathways as those involved in endogenous pyrimidine metabolism.
- NHC is taken up into tissues and converted to the active moiety NHC-TP.
- NHC has a median time to maximum plasma concentration (Tmax) of approximately 1.5 hours. Plasma concentrations of NHC decline with an α-phase terminal t1/2 of 1 hour which accounts for the majority of AUC. A second β-phase is apparent in some individuals at higher doses with a t1/2 up to 19 hours which is likely present but undetected at lower doses. There is minimal accumulation with Q12H dosing.
- In healthy participants in P004, the steady state AUC0-12hr, Cmax, and C12hr of NHC at the 800 mg Q12H dose were 8450 ng*hr/mL (%CV: 18.5%), 2970 ng/mL (%CV: 16.8%), and 16.7 ng/mL (%CV: 42.8%), respectively.
- MOV PK is similar in patients infected with COVID-19 and healthy participants.
- NHC AUC and Cmax increase approximately dose proportionally.
- NHC is not bound to plasma proteins.
- MOV can be used in patients infected with COVID-19 with no dose adjustment regardless of age, sex, body weight, race, ethnicity, geographic region, or renal or hepatic impairment.
- Co-administration of MOV with food does not have a clinically meaningful effect on the plasma exposures of NHC. Therefore, MOV may be administered without regard to food.

- MOV is not a substrate, inhibitor or inducer of major metabolic enzymes or transporters and therefore is not expected to meaningfully interact with other drugs.
- Gastric modifying agents are not expected to have a meaningful effect on MOV and NHC PK.

5.2.4 Overview of Clinical Efficacy

5.2.4.1 Efficacy Analyses and Statistical Methods

Demonstration of clinical efficacy of MOV is based on results from the combined interim analyses (IA3/IA4) conducted during Phase 3 of P002 (Part 2) [Table 67]. Supportive efficacy results from 3 Phase 2(a) dose-ranging studies (P002 [Part 1], P006, and P001 [Part 1]) are also presented. Results from these studies are presented separately due to differences in study populations and efficacy endpoints.

5.2.4.1.1 P002

Evaluation of efficacy in P002 was based on all-cause hospitalization or death (primary), COVID-19 signs/symptoms (secondary), and SARS-CoV-2 virologic endpoints (exploratory) [Table 72]. Efficacy analyses were based on the MITT population, which included all randomized participants who received at least 1 dose of study intervention and were not hospitalized prior to administration of the first dose of study intervention (participants were included in the intervention group to which they were randomized).

In Part 2 (Phase 3), formal evaluation (via hypothesis testing) of the efficacy of MOV relative to placebo was planned at 2 study milestones: (1) 50% of the Part 2 participants completed through Day 29 (IA4), and (2) all Part 2 participants completed through Day 29 (primary analysis). Hypothesis testing was based on the difference in the percentages of participants who met the primary endpoint (using the stratified Miettinen and Nurminen method [by time from symptom onset: ≤3 days, >3 (4-5) days]) and only included participants enrolled in Part 2 (Phase 3) per the statistical analysis plan [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: 16.1.1]. Strong control of the type I error rate at an overall 1-sided 0.025 level was built into the statistical analysis plan via efficacy boundaries determined using the Gamma family spending function with γ -1 (corresponding to a p-value boundary for efficacy of 0.0092 at the IA4 timepoint based on the number of participants in the MITT population). No hypothesis testing was planned or conducted for Part 1 (Phase 2) of P002.

Additionally in Part 2, an IA3 was planned with the primary purpose of assessing the need for sample size re-estimation (to be conducted when 30% to 50% of the planned Phase 3 participants were followed through the Day 29 visit). The two IAs (IA3 and IA4) planned for Part 2 (Phase 3) of the study were conducted simultaneously when 50% of Phase 3 enrollment (775 participants of 1550 planned) were followed through the Day 29 visit.

Results from the P002 IAs (Part 1 [IA2]; Part 2 [IA3/IA4]), are presented separately. Data from Part 1 (IA2; Phase 2) were used to support MOV dose selection. Data from Part 2 (IA3/IA4; Phase 3) were used to demonstrate efficacy of the selected dose. In addition, Part 2

(Phase 3) was designed and powered to demonstrate efficacy, independent from Part 1 (Phase 2), and hypothesis testing is based on Part 2 data only.

Table 72: Rationale for Efficacy Endpoints in P002 (Phase 2/3 Study)

Endpoints	Rationale
Primary (Clinical Outcome)	
Percentage of participants who were hospitalized or died through Day 29 Hospitalization (all-cause) was defined as ⩾24 hours of acute care in a hospital or similar acute care facility, including emergency rooms or facilities created to address hospitalization needs during the COVID-19 pandemic.	Hospitalization or death was selected as the primary endpoint as it combines key clinical outcomes of interest relevant to non-hospitalized patients with COVID-19. Evaluation of efficacy based on this endpoint provides a clinically meaningful assessment of the ability of MOV to reduce serious complications of COVID-19.
Secondary (Clinical Outcome)	
Time to sustained improvement or resolution, and time to progression of each targeted self-reported COVID-19 sign/symptom through Day 29 Time to sustained improvement or resolution of each targeted self-reported sign/symptom was defined as the number of days from randomization to the first of 3 consecutive days when resolution or improvement was demonstrated for each targeted self-reported sign/symptom. [a, b] Time to progression was defined as the number of days from randomization to the first of 2 consecutive days when the targeted self-reported signs/symptoms worsened. [c] Odds of a more favorable response on the WHO 11-point ordinal outcome scale through Day 29.	Secondary endpoints based on COVID-19-associated symptom burden (severity and duration) were selected as relevant aspects of clinical progression of disease that are expected to improve with effective antiviral therapy such as treatment with MOV.
Exploratory (Virologic Response)	
Change from baseline in mean SARS-CoV-2 RNA titer and percentage of participants with undetectable SARS-CoV-2 RNA in NP and OP swabs at various timepoints Viral RNA mutation rate and detection of treatment-emergent sequence variants by comparing baseline and post-baseline virus sequencing Percentage of participants with undetectable infectious SARS-CoV-2 in NP swabs through Day 29	The virology endpoints were selected to assess the antiviral activity of MOV on various aspects of SARS-CoV-2 viral dynamics (ie, the reduction of infectious virus and viral RNA titer and the increase rate of viral mutagenesis). Reducing SARS-CoV-2 viral replication and eradicating the virus are important to recovery and have key implications for transmission and infection control strategies. The mechanism of antiviral activity of MOV is viral error catastrophe predicated on increasing the viral mutation rate beyond a biologically-tolerable threshold resulting in impairment of viral fitness and infectivity leading to viral elimination.

[a] A symptom that meets criteria for sustained resolution or improvement after 3 consecutive days must not have relapsed by Day 29 (ie, had 2 or more consecutive days of each self reported sign/symptom returning to the baseline severity or worse than baseline severity after the criteria for sustained resolution or improvement were met)

[b] Resolution or improvement was defined as follows:

- A symptom reported at randomization as Mild and was subsequently reported as None
- A symptom reported at randomization as Moderate and was subsequently reported as Mild or None
- A symptom reported at randomization as Severe and was subsequently reported as Moderate, Mild or None
- A symptom reported at randomization as Yes and was subsequently reported as No

[c] Worsening associated with progression is defined as follows:

- A symptom reported at randomization as None or No and was subsequently reported as Mild, Moderate, or Severe or Yes, respectively
- A symptom reported as Mild at randomization and was subsequently reported as Moderate or Severe
- A symptom reported as Moderate at randomization and was subsequently reported as Severe

NOTE: Participants without a symptom reported at randomization were not included in the analysis of resolution or improvement. Participants with severe symptoms reported at randomization were not included in the analysis of progression.

5.2.4.1.2 P006

Efficacy was evaluated in P006 based on time to SARS-COV-2 RNA negativity (primary), additional SARS-CoV-2 virologic endpoints (secondary) and clinical outcomes (COVID-related symptoms and hospitalizations; secondary) [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482]. Efficacy analyses were based on the MITT population, which included all randomized participants who received at least 1 dose of study intervention and had at least 1 post baseline viral RNA assessment (participants were included in the intervention group to which they were randomized).

5.2.4.1.3 P001

Efficacy was evaluated in P001 based on time to sustained recovery (primary), additional clinical outcomes (secondary), and virologic endpoints (exploratory) [Ref. 5.3.5.1: P001V01MK4482]. No hypothesis testing was planned or conducted for Part 1 (Phase 2) of this study. Efficacy analyses were based on the MITT population, which included all randomized participants who received at least 1 dose of study intervention (participants were included in the intervention group to which they were randomized).

5.2.4.2 Key Features of the Participant Population

5.2.4.2.1 P002

P002 enrolled a diverse global participant population representative of patients likely to receive treatment with MOV for COVID-19 [Table 67]. This resulted in diverse SARS-CoV-2 genotypes in the participant population that was representative of variant clades circulating globally at the time of enrollment (Part 1 [OCT-2020 to [redacted]-20[redacted]]; Part 2 [[redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]]) and included all the major variants of concern (20I, 20H, 20J, 21A, 21G).

In Part 1, baseline demographic and disease characteristics were generally comparable across all intervention groups [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: Table 14.1-5]. Participants had

symptom onset within 7 days prior to randomization with approximately one-third of the participants having symptom onset 5 to 7 days prior to randomization. About 75% of participants were at increased risk for severe illness from COVID-19. Most participants (81.1%) had detectable SARS-CoV-2 RNA (NP sample), and 12.6% of participants had positive SARS-CoV-2 antibody results at baseline. The most frequent (>5%) genotype clades were 20A (23.9%), 20B (38.1%), 20C (12.9%), 20E (5.2%), and 20G (15.5%). Clades 20D, 20H (Beta), and 20I (Alpha) were less frequently (<5%) observed [Ref. 5.3.5.1: P002VRV01VIR: Table 2-1].

In Part 2, baseline demographic and disease characteristics were generally comparable for the MOV and placebo groups in the combined IA3/IA4 [Table 73].

- All randomized participants reported symptom onset within 5 days prior to randomization with approximately half of the participants having symptom onset ≤3 days prior to randomization.
- Most randomized participants (>99%) had at least 1 risk factor for progressing to severe illness from COVID-19. The most common risk factors were obesity (BMI ≥30, 76.5%), age >60 years (13.7%), and diabetes mellitus (13.5%).
- Severity of COVID-19 at baseline was moderate for 43.4% of participants and mild for 56.0% of participants (as determined based on standard protocol-defined definitions [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: 16.1.1] using clinical data [eg, heart rate, respiratory rate, O2 saturation] entered in the clinical database).
- Most participants (85.5%) had detectable SARS-CoV-2 RNA (NP sample) and 18.2% of participants had positive SARS-CoV-2 antibody results (via Roche Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 total nucleocapsid antibody assay) at baseline.
- The most common (self-reported by >60% of participants) signs and symptoms of COVID-19 present at baseline in Part 2 were cough, fatigue, muscle or body aches, headache, and nasal congestion [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Table 1.1-2].
- Of participants with SARS-CoV-2 viral sequence data available at the time of the database lock (277/775; 35.7%), the 3 most common SARS-CoV-2 genotype clades at baseline were 21H (Mu, 35.0%), 21A (Delta, 22.4%), and 20J (Gamma, 22.4%) [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Table 1.1-3].

Table 73: Participant Characteristics
All Randomized Participants
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

	MK 4482 800 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	387		388		775	
Sex						
Male	187	(48.3)	217	(55.9)	404	(52.1)
Female	200	(51.7)	171	(44.1)	371	(47.9)
Age (years)						
18 to 49	274	(70.8)	271	(69.8)	545	(70.3)
50 to 64	82	(21.2)	80	(20.6)	162	(20.9)
65 to 74	24	(6.2)	24	(6.2)	48	(6.2)
≥75	7	(1.8)	13	(3.4)	20	(2.6)
≤60	336	(86.8)	333	(85.8)	669	(86.3)
>60	51	(13.2)	55	(14.2)	106	(13.7)
Participants with data	387		388		775	
Mean	43.2		44.2		43.7	
SD	13.5		14.3		13.9	
Median	41.0		43.0		41.0	
Range	18 to 87		18 to 88		18 to 88	
Race						
American Indian or Alaska Native	20	(5.2)	9	(2.3)	29	(3.7)
Asian	7	(1.8)	11	(2.8)	18	(2.3)
Black or African American	27	(7.0)	20	(5.2)	47	(6.1)
White	194	(50.1)	209	(53.9)	403	(52.0)
Multiple	139	(35.9)	139	(35.8)	278	(35.9)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	224	(57.9)	228	(58.8)	452	(58.3)
Not Hispanic Or Latino	163	(42.1)	159	(41.0)	322	(41.5)
Not Reported	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)

Participant Characteristics
All Randomized Participants
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

	MK 4482 800 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Region						
North America	15	(3.9)	22	(5.7)	37	(4.8)
Latin America	216	(55.8)	214	(55.2)	430	(55.5)
Europe	89	(23.0)	90	(23.2)	179	(23.1)
Asia Pacific	5	(1.3)	6	(1.5)	11	(1.4)
Africa	62	(16.0)	56	(14.4)	118	(15.2)
Time from Symptom Onset to Randomization						
≤3 Days	188	(48.6)	184	(47.4)	372	(48.0)
>3 Days	198	(51.2)	203	(52.3)	401	(51.7)
Unknown[a]	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
Participants with data	386		387		773	
Mean	3.5		3.5		3.5	
SD	1.1		1.0		1.1	
Median	4.0		4.0		4.0	
Range	1 to 5		1 to 5		1 to 5	
Risk Factors for Severe Illness from COVID-19						
At least one risk factor	385	(99.5)	384	(99.0)	769	(99.2)
Age >60 years	51	(13.2)	55	(14.2)	106	(13.7)
Active Cancer	6	(1.6)	11	(2.8)	17	(2.2)
Chronic Kidney Disease	14	(3.6)	20	(5.2)	34	(4.4)
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	7	(1.8)	22	(5.7)	29	(3.7)
Obesity (BMI ≥ 30)	306	(79.1)	287	(74.0)	593	(76.5)
Serious Heart Condition	42	(10.9)	36	(9.3)	78	(10.1)
Diabetes Mellitus	48	(12.4)	57	(14.7)	105	(13.5)
Baseline COVID Severity						
Mild	222	(57.4)	212	(54.6)	434	(56.0)
Moderate	162	(41.9)	174	(44.8)	336	(43.4)
Severe	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)

Participant Characteristics
All Randomized Participants
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

	MK 4482 800 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Unknown[a]	1	(0.3)	2	(0.5)	3	(0.4)
Stratification Factor at Randomization Collected via IRT: Time from Symptom Onset to Randomization						
≤3 Days	191	(49.4)	190	(49.0)	381	(49.2)
>3 Days	196	(50.6)	198	(51.0)	394	(50.8)
SARS-CoV-2 RNA at Baseline in Nasopharyngeal Sample (Qualitative Assay)						
Detectable	332	(85.8)	331	(85.3)	663	(85.5)
Undetectable	28	(7.2)	29	(7.5)	57	(7.4)
Unknown[a]	27	(7.0)	28	(7.2)	55	(7.1)
SARS-CoV-2 Baseline Antibody						
Positive	71	(18.3)	70	(18.0)	141	(18.2)
Negative	299	(77.3)	288	(74.2)	587	(75.7)
Unknown[a]	17	(4.4)	30	(7.7)	47	(6.1)
[a] Missing data, invalid sample, tests not done, or results reported as "Unknown" are categorized as Unknown.						

Source: [P002V02MK4482: adam adsl]

5.2.4.2.2 P006

The median time from symptom onset to randomization was 4.5 days in the MOV groups combined and 4.6 days in the placebo group [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482: Table 14.1.3.1.1]. About 60% of the participants in each group were at increased risk for severe illness from COVID-19 [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482: Table 14.1.6.1.1]. At baseline, 29.8% of participants in the MOV groups combined and 18.2% in the placebo group had positive SARS-CoV-2 antibody results at baseline [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482: Table 14.2.27.1].

5.2.4.2.3 P001

About 75% of participants had symptom onset >5 days prior to randomization [Ref. 5.3.5.1: P001V01MK4482: Table 14.1-4]. About 75% of participants were at increased risk for severe illness from COVID-19. Most participants (87.5%) had detectable SARS-CoV-2 RNA (NP sample) and 31.9% of participants had positive SARS-CoV-2 antibody results at baseline. SARS-CoV-2 genotypes present at baseline were representative of clades circulating globally at the time of enrollment (OCT-2020 to [redacted]-20[redacted]). The most frequent (≥5%) genotype clades were 20A (20.4%), 20B (51.3.%), 20C (9.7%), 20E (6.2%), and 20G (5.3%) [Ref. 5.3.5.1: P001VRV01VIR: Table 3-1].

5.2.4.3 Efficacy Results

5.2.4.3.1 P002 (Part 2)

The efficacy results for P002 (Part 2) that are presented in this application are comprised of results from the combined IA3/IA4.

Nearly all randomized participants (98.3%; 762/775) were included in the MITT population (defined as all participants who received at least 1 dose of study intervention and were not hospitalized prior to their first dose) [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Table 1.1-4].

Thirteen randomized participants were excluded from the MITT population:

- 10 participants (n 1 MOV; n 9 placebo) did not receive study intervention and were also excluded from the safety population [Sec. 5.2.5.2.1.2].
- 3 participants (n 1 MOV; n 2 placebo) were hospitalized prior to their first dose and were included in the safety population [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Table 1.1-4].

5.2.4.3.1.1 Hospitalization or Death Through Day 29 (Primary Endpoint)

The percentage of participants who were hospitalized or died through Day 29 in the MOV group (7.3%) was statistically significantly lower than in the placebo group (14.1%) [Table 74]. Treatment with MOV resulted in a 6.8 percentage point reduction [95% CI: -11.3, -2.4; p 0.0012] in the risk of hospitalization or death through Day 29 compared with placebo (approximately 50% relative risk reduction). MOV met the protocol-defined criterion (one-sided p-value boundary <0.0092 at the IA4 timepoint) for demonstration of superiority to placebo for the primary efficacy endpoint.

- All 8 participants who died through Day 29 were in the placebo group and were hospitalized prior to their death [Table 75]. No participants in the MOV group died. One participant in the placebo group with unknown Day 29 survival status was counted as having an outcome of hospitalization or death in the analysis of the primary endpoint.
- Results of time-to-event sensitivity analyses were consistent with the results of the primary analysis [Figure 19] [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Table 1.1-7]. Treatment with MOV resulted in approximately a 50% reduction in risk of hospitalization or death through Day 29 (hazard ratio: 0.51 [95% CI: 0.32, 0.81]) [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Table 1.1-7].
- Results of a sensitivity analysis of COVID-related (as assessed by the investigator) hospitalizations or deaths were consistent with the results of the primary analysis (risk difference: -6.8% [95% CI: -11.1, -2.6]) [Table 76].
- Results of a sensitivity analysis which excluded participants who did not receive at least 48 hours of study intervention (ie, <5 doses) or who were hospitalized or died before their 5th dose were consistent with the results of the primary analysis based on the MITT population [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Table 1.1-9].
- Results of subgroup analyses of the primary endpoint based on baseline characteristics were consistent with the results of the primary analysis, except for the subgroup positive for SARS-CoV-2 antibodies (described below). Subgroups with results consistent with the primary analysis were: time from symptom onset to randomization (≤3 days; >3 [4-5] days), age group (≤60 years; >60 years), obesity (BMI ≥30; yes, no), diabetes mellitus (yes, no), the most common viral clades (20J [Gamma], 21A [Delta], 21H [Mu]), COVID-19 severity (mild, moderate), region (North America, Latin America, Europe, and Africa), and participants negative for SARS-CoV-2 antibodies (as measured by the Roche Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 assay) [Figure 20] [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Table 1.1-10] through [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Table 1.1-16] [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Table 1.1-18].

  In the subgroup of participants positive for SARS-CoV-2 antibodies at baseline (approximately 18% in each group; suggesting recent or prior SARS-CoV-2 infection), there was no difference between intervention groups in the percentage of participants who were hospitalized or died (2.9% in both groups) [Table 73] [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Table 1.1-16].

Table 74: Incidence of Hospitalization or Death Through Day 29 Modified Intent-To-Treat Population MK-4482-002 Combined IA3/IA4

Treatment	N	n (%)	Treatment vs. Placebo		
			Unadjusted Difference	Adjusted Difference in Rates % (95% CI)[a]	p Value
MK 4482 800 mg	385	28 (7.3)	6.8	6.8 (11.3, 2.4)	0.0012
Placebo	377	53 (14.1)			

[a] Adjusted differences, the corresponding confidence intervals and the one sided p values are based on Miettinen & Nurminen method stratified by randomization strata.

Unknown survival status at Day 29 was counted as having an outcome of hospitalization or death.

The p value boundary for early efficacy is 0.0092 using the Gamma family spending function with y 1 based on the final evaluable sample size at the IA3/IA4 timepoint (n 762 in the MITT population out of a total of 1550 planned; information fraction 49%.).

Source: [P002V02MK4482: adam adeff1]

Table 75: Summary of Hospitalization or Death Through Day 29 Modified Intent-To-Treat Population MK-4482-002 Combined IA3/IA4

	MK 4482 800 mg		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	385		377	
Hospitalization or Death	28	(7.3)	53	(14.1)
Hospitalization	28	(7.3)	52	(13.8)
Death	0	(0.0)	8	(2.1)
Unknown Day 29 Survival Status[a]	0	(0.0)	1	(0.3)

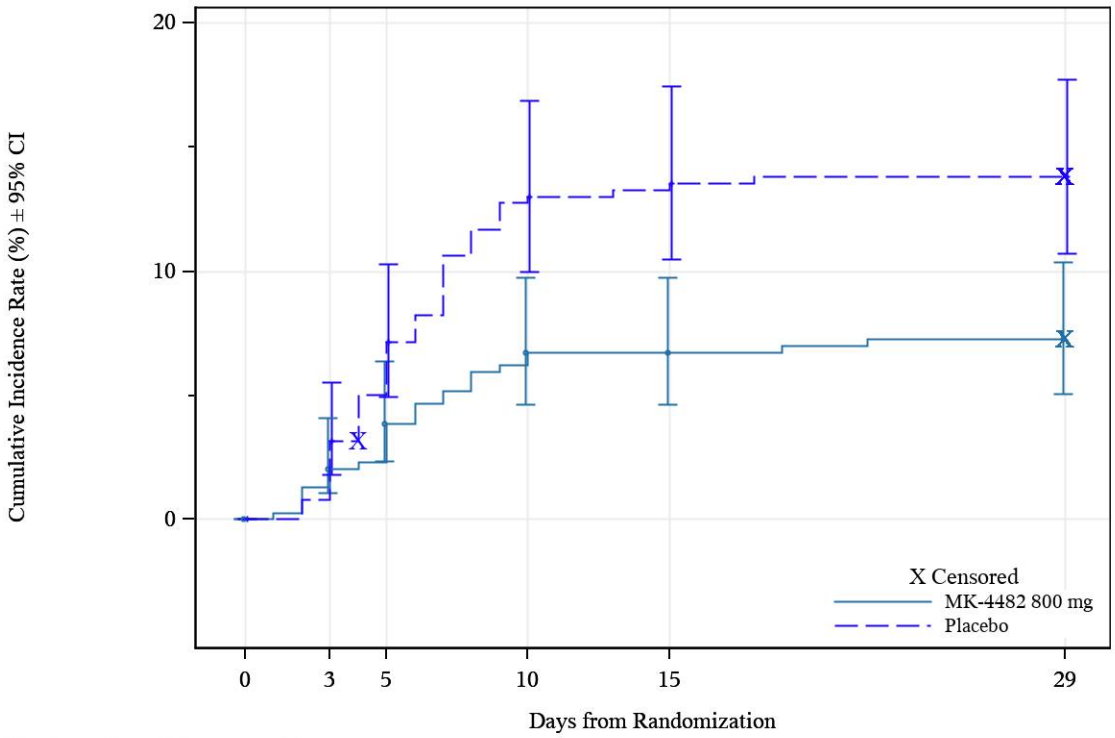
n number of participants with the corresponding event.

Every participant is counted a single time for each applicable row and column. Participants who died were hospitalized prior to death; such participants are counted once each in the hospitalization and death rows.

[a] Unknown survival status at Day 29 was counted as having an outcome of hospitalization or death in the primary efficacy analysis.

Source: [P002V02MK4482: adam adsl; adeff1]

Figure 19: Kaplan-Meier Plot for Hospitalization or Death Through Day 29
Modified Intent-To-Treat Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4



Number of participants at risk

MK-4482 800 mg	385	380	376	361	359	357
Placebo	377	374	357	328	326	324

Number of events inside period

MK-4482 800 mg	5	4	15	2	2	0
Placebo	3	16	29	2	2	0

Source: [P002V02MK4482: adam adtte]

Table 76: Incidence of COVID-related Hospitalization or Death Through Day 29
Modified Intent-To-Treat Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

Treatment	N	n (%)	Treatment vs. Placebo	
			Unadjusted Difference	Adjusted Difference in Rates % (95% CI)[a]
MK 4482 800 mg	385	25 (6.5)	6.8	6.8 (11.1, 2.6)
Placebo	377	50 (13.3)		

[a] Adjusted differences and the corresponding confidence intervals are based on Miettinen & Nurminen method stratified by randomization strata.

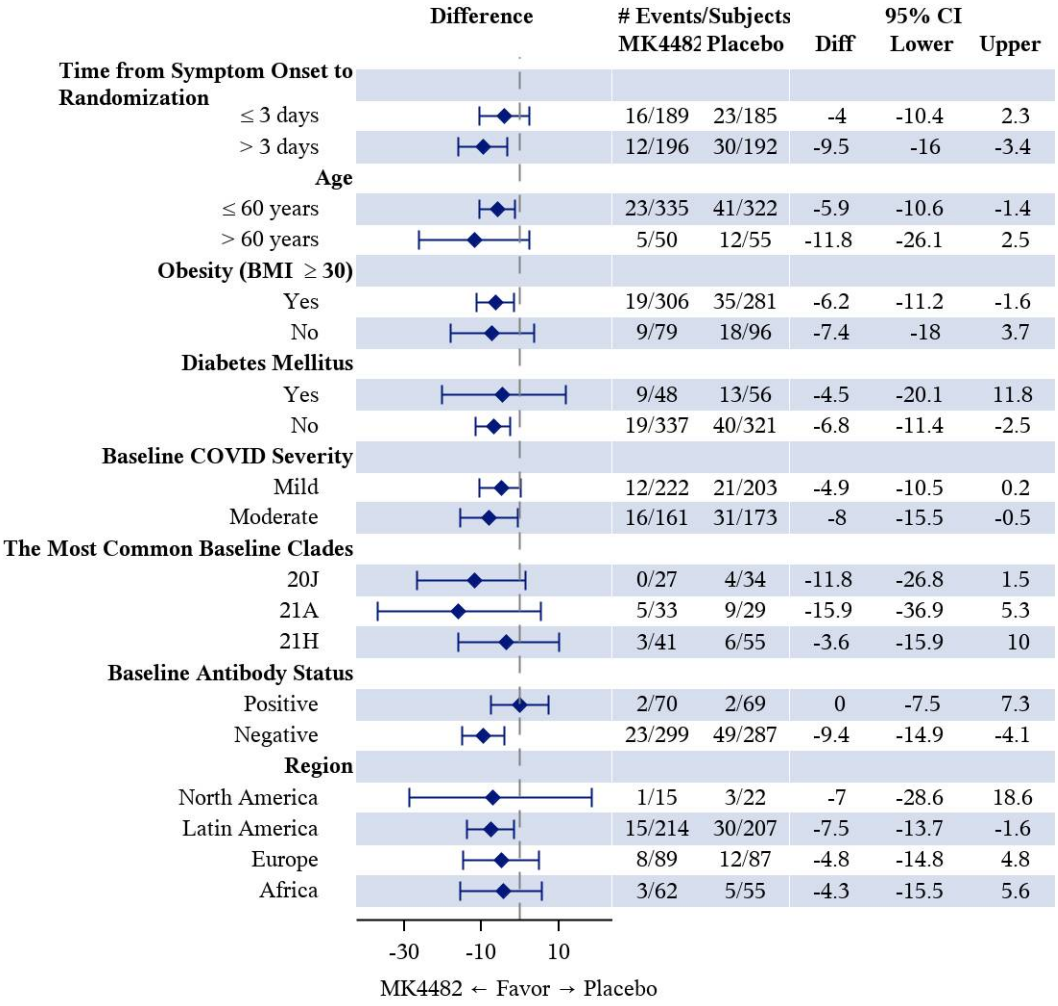
N number of participants in the modified intent to treat population.

n number of participants died or hospitalized through Day 29.

Unknown survival status at Day 29 was not counted as having an outcome of COVID related hospitalization or death.

Source: [P002V02MK4482: adam adeff3]

Figure 20: Incidence of Hospitalization or Death Through Day 29 by Subgroup Modified Intent-To-Treat Population MK-4482-002 Combined IA3/IA4



The corresponding confidence interval is based on Miettinen & Nurminen method.
Time from symptom onset to randomization is based on the value of the stratification factor collected at randomization.
Source: [P002V02MK4482: adam adtte]

Confidential

5.2.4.3.1.2 Signs/Symptoms and WHO Ordinal Scale Score (Secondary Endpoints)

Participant Self-Reported COVID-19 Signs/Symptoms

The analyses of self-reported signs and symptoms attributable to COVID-19 were based on data collected from a daily, 15-item paper symptom diary completed by the participant. The definitions for time to sustained improvement or resolution and time to progression are included in [Table 72].

A higher percentage of participants reported sustained improvement or resolution in the MOV group compared with the placebo group for most of the self-reported COVID-19 signs and symptoms [Figure 21] [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Figure 1.1-2] through [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Figure 1.1-16] [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Table 1.1-19] through [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Table 1.1-33].

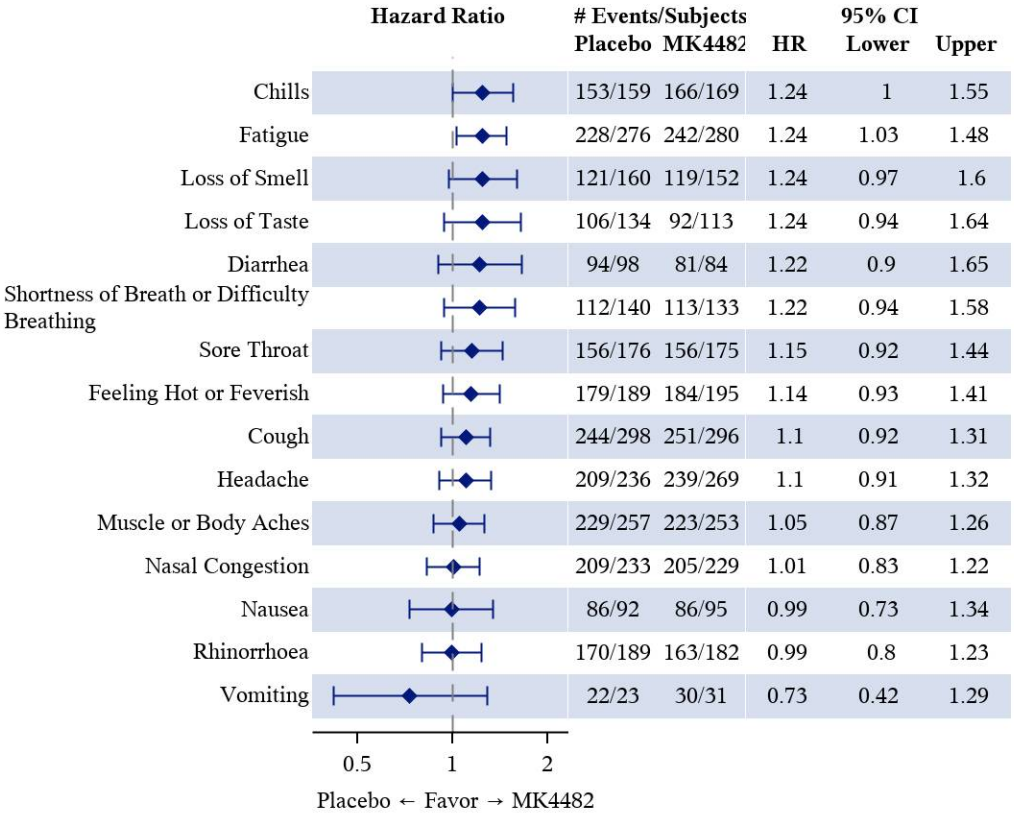
A lower percentage of participants reported progression in the MOV group compared with the placebo group for most of the self-reported COVID-19 signs and symptoms [Figure 22] [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Figure 1.1-17] through [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Figure 1.1-31] [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Table 1.1-34] through [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Table 1.1-48]. These results suggest a clinical benefit of treatment with MOV.

The severity of each of the 15 self-reported clinical signs and symptoms of COVID-19 generally improved for the majority of participants in both intervention groups by Day 29 [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Table 1.1-2].

WHO 11-Point Ordinal Scale Score

Most participants (>98%) in both intervention groups had a baseline score of 2 (symptomatic; able to independently undertake personal usual activities with minimal or no symptoms) [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Table 1.1-17]. By Day 5, a higher percentage of participants who received MOV showed improved outcomes on the WHO 11-point ordinal scale compared with those who received placebo; the largest observed differences occurred at Days 10 and 15. The majority of participants in both intervention groups (66.3%) improved to a score of 0 (uninfected; no viral RNA detected) or 1 (asymptomatic; viral RNA detected) by Day 29. A review of these results for the WHO 11-point ordinal scale data suggests a clinical benefit of treatment with MOV.

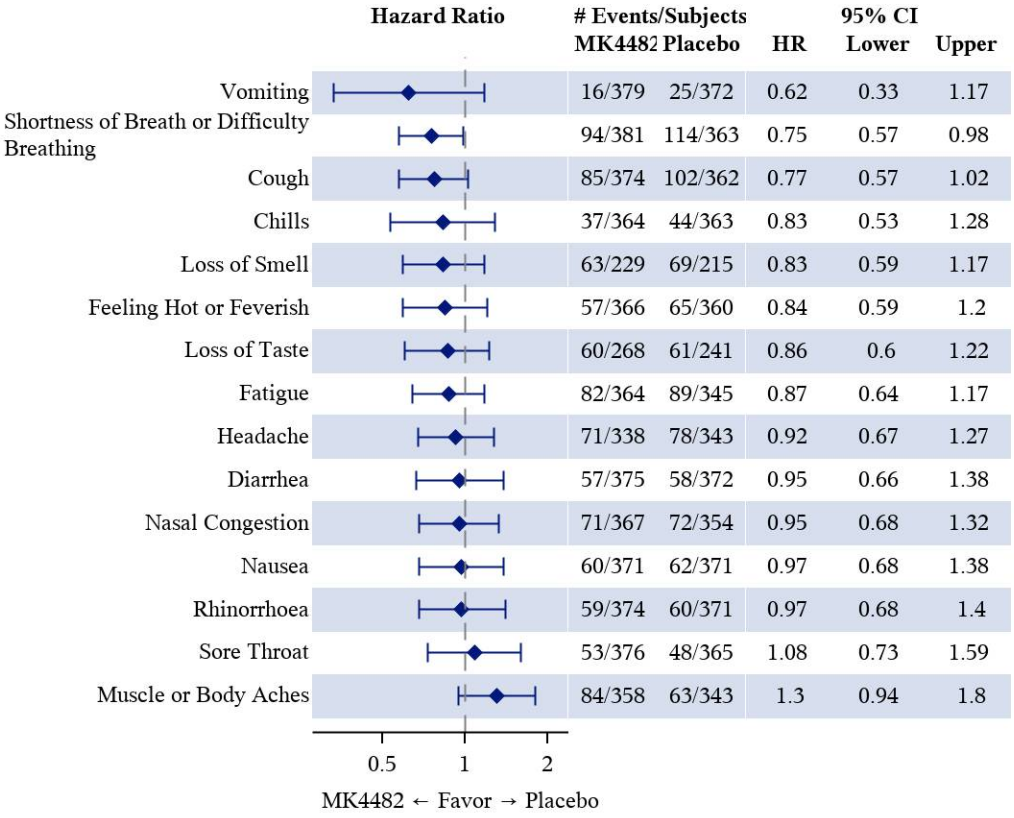
Figure 21: Hazard Ratio of Time to Sustained Improvement or Resolution of Signs and Symptoms Through Day 29
Modified Intent-To-Treat Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4



	# Events/Subjects Placebo	# Events/Subjects MK4482	HR	95% CI Lower	95% CI Upper
Chills	153/159	166/169	1.24	1	1.55
Fatigue	228/276	242/280	1.24	1.03	1.48
Loss of Smell	121/160	119/152	1.24	0.97	1.6
Loss of Taste	106/134	92/113	1.24	0.94	1.64
Diarrhea	94/98	81/84	1.22	0.9	1.65
Shortness of Breath or Difficulty Breathing	112/140	113/133	1.22	0.94	1.58
Sore Throat	156/176	156/175	1.15	0.92	1.44
Feeling Hot or Feverish	179/189	184/195	1.14	0.93	1.41
Cough	244/298	251/296	1.1	0.92	1.31
Headache	209/236	239/269	1.1	0.91	1.32
Muscle or Body Aches	229/257	223/253	1.05	0.87	1.26
Nasal Congestion	209/233	205/229	1.01	0.83	1.22
Nausea	86/92	86/95	0.99	0.73	1.34
Rhinorrhoea	170/189	163/182	0.99	0.8	1.23
Vomiting	22/23	30/31	0.73	0.42	1.29

Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment and randomization stratification factor as covariates. Hazard ratio > 1 favors the MK 4482 800 mg group.
Source: [P002V02MK4482: adam adtte]

Figure 22: Hazard Ratio of Time to Progression of Signs and Symptoms Through Day 29
Modified Intent-To-Treat Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4



Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment and randomization stratification factor as covariates. Hazard ratio < 1 favors the MK 4482 800 mg group.
Source: [P002V02MK4482: adam adtte]

5.2.4.3.1.3 Virologic Response (Exploratory Endpoints)

At the time of the database lock for IA3/IA4, testing for evaluation of virologic response was ongoing. Results from qualitative and quantitative SARS-CoV-2 RNA PCR for most participants are available through Day 10 and are presented in this application; fewer data are currently available for the later timepoints (Days 15 and 29). Postbaseline SARS-CoV-2 viral sequence data are limited; available results from 92 participants (n 42 MOV; n 50 placebo) with both baseline and postbaseline data are presented in this application. Data for SARS-CoV-2 viral infectivity are very limited, precluding presentation of meaningful results for participants in P002 Part 2 at the time of this application.

SARS-CoV-2 RNA

Treatment with MOV was associated with a greater reduction in SARS-CoV-2 RNA from baseline compared with the placebo group at Days 3 and 5; results at other timepoints (Days 10, 15, and 29) were generally comparable between groups [Table 77] [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Table 1.2-1] [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Figure 1.2-1]. Results stratified by baseline SARS-CoV-2 RNA titer ($>10^6$ and $\leq 10^6$ copies/mL) were generally consistent with the overall results for the mean change from baseline in SARS-CoV-2 RNA [Table 77].

After adjusting for baseline RNA titer, mean SARS-CoV-2 viral RNA titers were lower at Days 3 and 5 in the MOV group compared with the placebo group. The adjusted mean difference in SARS-CoV-2 RNA (in $\log_{10}$ scale; MOV minus placebo) was -0.24 at Day 3 and -0.44 at Day 5, which corresponds to a 42% and a 64% relative reduction in the geometric mean SARS-CoV-2 RNA titer for the MOV group compared with the placebo group, respectively [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Table 1.2-1] [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Figure 1.2-2].

Among participants with a high viral load at baseline ($>10^6$ copies/mL), the largest difference between intervention groups was observed at Day 5 where treatment with MOV was associated with a 70% relative reduction in the geometric mean SARS-CoV-2 RNA (after adjusting for baseline RNA titer) compared with placebo [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Table 1.2-3] [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Figure 1.2-3]. Among participants with a lower viral load at baseline ($\leq 10^6$ copies/mL), after adjusting for baseline RNA titer, the largest difference was observed at Day 3 where treatment with MOV was associated with a 70% relative reduction in the geometric mean SARS-CoV-2 RNA (after adjusting for baseline RNA titer) compared with placebo [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Table 1.2-13].

The percentage of participants who achieved undetectable SARS-CoV-2 RNA in NP samples by qualitative PCR was comparable for both intervention groups at various timepoints through Day 29, overall and regardless of baseline SARS-CoV-2 RNA titer ($>10^6$ and $\leq 10^6$ copies/mL) [Table 78] [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Figure 1.2-4].

Available results from subgroup analyses of mean change from baseline and percentage of participants who achieved undetectable SARS-CoV-2 RNA by baseline clade (viral genotypes 20J, 21A, and 21H) are provided in [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Table 1.2-5] through [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Table 1.2-9], although the number of participants in each subgroup was small.

Mutation Analyses

Consistent with the proposed mechanism of action for MOV (viral error catastrophe), treatment with MOV was associated with a higher mutation rate across the viral genome compared with placebo.

- A higher mean mutation rate (number of mutations/10,000 bases, [SD]) was observed in the MOV group (7.4 [10.1]) compared with the placebo group (3.4 [6.4]) among participants with paired baseline and Day 5 SARS-CoV-2 viral sequences [Table 79].
- There was a higher percentage of participants in the MOV group with >3, >6 or >9 mutations per 10,000 bases at Day 5 compared with the placebo group [Table 80].

Mutations occurring in the viral genome were further characterized by determining the frequency of specific nucleotide transitions and transversions in Day 5 sequences compared with baseline sequences.

- Higher mean numbers of C to U, G to A, and A to G transition mutations were observed in samples from participants in the MOV group (6.6, 3.6, 2.2) compared with placebo (4.1, 0.4, 0.5) [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Table 1.2-12].
- Mean numbers of transversion mutations were low in both groups.

These results are consistent with the mechanism of action for MOV and with results from preclinical animal model studies that showed a higher number of transition mutations compared with transversion mutations in viral RNA recovered from MOV-treated animals infected with SARS-CoV-2 [Ref. 4.3: 05R3LW] [Ref. 4.3: 05K8L0].

Table 77: Mean Change from Baseline Over Time in SARS-CoV-2 RNA Titer (Log10 Copies/mL) Based on Quantitative Assay
Nasopharyngeal Sample
Modified Intent-To-Treat Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

	MK 4482 800 mg			Placebo		
Visit	N	Mean[a]	Mean Change[a] (SD)	N	Mean[a]	Mean Change[a] (SD)
SARS-CoV-2 RNA Titer (log10 copies/ml)						
Baseline	314	6.85		304	6.99	
Day 3	301	5.82	1.04 (1.263)	290	6.16	0.82 (1.211)
EOT (Day 5)	285	4.80	2.09 (1.471)	286	5.29	1.72 (1.485)
Day 10	267	3.70	3.18 (1.660)	263	3.86	3.11 (1.645)
Day 15	266	3.20	3.69 (1.754)	245	3.32	3.61 (1.755)
Day 29	186	2.90	4.08 (1.644)	193	2.91	4.22 (1.635)
SARS-CoV-2 RNA Titer (log10 copies/ml) in Participants with Baseline RNA Titer ≤ 10^6 copies/ml						
Baseline	86	4.58		76	4.60	
Day 3	83	3.88	0.67 (1.255)	74	4.43	0.16 (1.292)
EOT (Day 5)	76	3.56	1.00 (1.175)	71	3.67	0.89 (1.481)
Day 10	71	3.05	1.49 (1.018)	68	3.16	1.37 (1.222)
Day 15	70	3.01	1.51 (1.159)	67	3.07	1.54 (1.228)
Day 29	47	2.81	1.76 (1.070)	43	2.85	1.72 (1.003)
SARS-CoV-2 RNA Titer (log10 copies/ml) in Participants with Baseline RNA Titer > 10^6 copies/ml						
Baseline	228	7.71		228	7.79	
Day 3	218	6.56	1.17 (1.242)	216	6.75	1.04 (1.098)
EOT (Day 5)	209	5.25	2.49 (1.367)	215	5.82	2.00 (1.384)
Day 10	196	3.94	3.79 (1.406)	195	4.10	3.71 (1.312)
Day 15	196	3.26	4.47 (1.180)	178	3.41	4.39 (1.203)

Mean Change from Baseline Over Time in SARS-CoV-2 RNA Titer (Log10 Copies/mL)
Based on Quantitative Assay
Nasopharyngeal Sample
Modified Intent-To-Treat Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

	MK 4482 800 mg			Placebo		
Visit	N	Mean[a]	Mean Change[a] (SD)	N	Mean[a]	Mean Change[a] (SD)
SARS-CoV-2 RNA Titer (log10 copies/ml) in Participants with Baseline RNA Titer > 10^6 copies/ml						
Day 29	139	2.93	4.87 (0.886)	150	2.93	4.93 (0.923)

[a] Mean and mean change from baseline is based on the measurements of participants with values at both baseline and the time point assessed.

Baseline measurements are defined as the latest record before first dose for each participant.

SD Standard deviation.

N Number of participants with baseline and at least one postbaseline test result at the time point assessed.

Day 3 includes post baseline records up to day 4 relative to randomization. EOT (Day 5) includes post baseline records from day 5 (relative to randomization) up to day 7. End of treatment visits occurring earlier than day 5 (relative to randomization) are included in the Day 3 visit.

The quantitative assay is the Q2 SARS CoV 2 Viral Load Quantitation Assay by RT PCR.

The assay LLOQ is 500 copies/ml and ULOQ is 500,000,000 copies/ml. Postbaseline results that are below LLOQ or above ULOQ are included in the mean and mean change from baseline, with the imputed value 499 and 500,000,001, respectively.

Analysis only includes participants with baseline SARS CoV 2 RNA titer ≥ 500 copies/mL.

Source: [P002V02MK4482: adam adrna]

Table 78: Proportion of Participants With Undetectable SARS-CoV-2 RNA Over Time Based on Qualitative Assay Nasopharyngeal Sample Modified Intent-To-Treat Population MK-4482-002 Combined IA3/IA4

Visit	MK 4482 800 mg		Placebo		Difference
	n/N	% (95% CI)[a]	n/N	% (95% CI)[a]	% (95% CI)[b]
All Participants					
Baseline	0/331	0.0 (0.0, 1.1)	0/329	0.0 (0.0, 1.1)	0.0 (1.2, 1.2)
Day 3	10/317	3.2 (1.5, 5.7)	8/317	2.5 (1.1, 4.9)	0.6 (2.2, 3.5)
EOT (Day 5)	19/311	6.1 (3.7, 9.4)	24/311	7.7 (5.0, 11.3)	1.6 (5.7, 2.5)
Day 10	44/296	14.9 (11.0, 19.4)	43/287	15.0 (11.1, 19.6)	0.1 (5.9, 5.8)
Day 15	98/280	35.0 (29.4, 40.9)	99/280	35.4 (29.8, 41.3)	0.2 (8.1, 7.6)
Day 29	175/257	68.1 (62.0, 73.7)	182/267	68.2 (62.2, 73.7)	0.1 (8.1, 7.8)
Participants with Baseline RNA Titer ≤ 10^6 copies/ml[a]					
Baseline	0/95	0.0 (0.0, 3.8)	0/94	0.0 (0.0, 3.8)	0.0 (4.0, 3.9)
Day 3	9/91	9.9 (4.6, 17.9)	6/92	6.5 (2.4, 13.7)	3.4 (5.0, 12.2)
EOT (Day 5)	16/89	18.0 (10.6, 27.5)	19/90	21.1 (13.2, 31.0)	3.2 (14.9, 8.6)
Day 10	30/88	34.1 (24.3, 45.0)	29/86	33.7 (23.9, 44.7)	0.4 (13.6, 14.3)
Day 15	48/83	57.8 (46.5, 68.6)	50/84	59.5 (48.3, 70.1)	0.8 (15.1, 13.4)
Day 29	65/79	82.3 (72.1, 90.0)	58/80	72.5 (61.4, 81.9)	9.6 (3.5, 22.5)
Participants with Baseline RNA Titer > 10^6 copies/ml[a]					
Baseline	0/227	0.0 (0.0, 1.6)	0/227	0.0 (0.0, 1.6)	0.0 (1.7, 1.7)
Day 3	1/217	0.5 (0.0, 2.5)	1/217	0.5 (0.0, 2.5)	0.0 (2.1, 2.1)
EOT (Day 5)	3/213	1.4 (0.3, 4.1)	3/215	1.4 (0.3, 4.0)	0.0 (2.7, 2.8)
Day 10	13/200	6.5 (3.5, 10.9)	12/194	6.2 (3.2, 10.6)	0.3 (4.7, 5.4)
Day 15	48/190	25.3 (19.3, 32.1)	44/189	23.3 (17.5, 30.0)	1.9 (6.8, 10.6)

Proportion of Participants With Undetectable SARS-CoV-2 RNA Over Time Based on Qualitative Assay
Nasopharyngeal Sample
Modified Intent-To-Treat Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

Visit	MK 4482 800 mg		Placebo		Difference
	n/N	% (95% CI)[a]	n/N	% (95% CI)[a]	% (95% CI)[b]
Day 29	107/174	61.5 (53.8, 68.8)	118/181	65.2 (57.8, 72.1)	3.8 (13.8, 6.2)

[a] 95% CI is based on Clopper Pearson method.

[b] The corresponding confidence interval is based on Miettinen & Nurminen method stratified by randomization strata.

[c] The subgroups are classified based on the Q2 SARS CoV 2 Viral Load Quantitation Assay.

n Number of participants with undetectable SARS CoV 2 RNA at the corresponding visit.

N Number of participants with a qualitative assay result of SARS CoV 2 RNA at the corresponding visit.

Day 3 includes post baseline records up to day 4 relative to randomization. EOT (Day 5) includes post baseline records from day 5 (relative to randomization) up to day 7. End of treatment visits occurring earlier than day 5 (relative to randomization) are included in the Day 3 visit.

The qualitative assay is the Roche cobas® SARS CoV 2 RT PCR.

Analysis only includes participants with detectable SARS CoV 2 RNA at baseline.

Source: [P002V02MK4482: adam adrna]

Table 79: Mean of SARS-CoV-2 RNA Mutation Rate Compared to Baseline Sequence by Visit
Nasopharyngeal Sample
Modified Intent-To-Treat Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

Visit	MK 4482 800 mg		Placebo	
	N	Mean Change (SD)	N	Mean Change (SD)
EOT (Day 5)	42	7.4 (10.10)	50	3.4 (6.37)

SD Standard deviation.
N Number of participants with baseline and at least one postbaseline test result in the specified analysis window.
The mutation rate is calculated as number of nucleotide mutations compared to the baseline sequence per 10,000 bases across the entire viral genome (30,000 bases).
EOT (Day 5) includes post baseline records from day 5 (relative to randomization) up to day 7. End of treatment visits occurring earlier than day 5 (relative to randomization) are included in the Day 3 visit.

Source: [P002V02MK4482: adam adsl; adngs]

C Confidential

Table 80: Participants With Number of SARS-CoV-2 RNA Mutation > 3, 6 or 9 (Per 10,000 bases) Compared to Baseline Sequence by Visit
Nasopharyngeal Sample
Modified Intent-To-Treat Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

Visit	MK 4482 800 mg		Placebo	
	n/m	(%)	n/m	(%)
Number of SARS-CoV-2 RNA Mutation > 3 Compared to Baseline Sample (per 10,000 bases)				
EOT (Day 5)	18/42	(42.9)	13/50	(26.0)
Number of SARS-CoV-2 RNA Mutation > 6 Compared to Baseline Sample (per 10,000 bases)				
EOT (Day 5)	17/42	(40.5)	5/50	(10.0)
Number of SARS-CoV-2 RNA Mutation > 9 Compared to Baseline Sample (per 10,000 bases)				
EOT (Day 5)	13/42	(31.0)	5/50	(10.0)

n Number of participants with number of mutations meets the criterion in the report title.
m Number of participants with baseline and at least one postbaseline test result in the specified analysis window.
EOT (Day 5) includes post baseline records from day 5 (relative to randomization) up to day 7. End of treatment visits occurring earlier than day 5 (relative to randomization) are included in the Day 3 visit.

Source: [P002V02MK4482: adam adsl; adngs]

C Confidential

5.2.4.3.2 P002 (Part 1)

The efficacy results for P002 (Part 1) that are presented in this application are comprised of results primarily from IA2. At the time of the database lock for IA2, testing for evaluation of virologic response was ongoing. Hence, results presented for viral infectivity, nucleotide transition and transversions, treatment-emergent amino acid variants, and minor variants are from a later database lock.

Clinical Outcomes

In P002 (Part 1), the number of hospitalization events was low and comparable for all intervention groups through Day 29 [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: Table 11-1]. All 11 participants who were hospitalized had at least 1 risk factor for severe illness from COVID-19, including obesity (n 8), >60 years of age (n 5), and diabetes mellitus (n 5) [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: 16.2.7.2]. No participant in any group died through Day 29 [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: 11.1.1].

Post-hoc subgroup analyses of the primary endpoint were conducted for 1) participants >60 years of age, 2) participants at increased risk for severe illness from COVID-19, 3) participants with ≤5 days from symptom onset to randomization and at increased risk for severe illness from COVID-19, and 4) participants with ≤5 days from symptom onset to randomization. Results of these subgroup analyses suggested improved outcomes with MOV treatment compared with placebo and that treatment with MOV is more likely to be beneficial if started early (ie, ≤5 days after symptom onset) in the COVID-19 disease course [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: Table 14.2-45, 14.2-46, 14.2-47,14.2-48]. For participants with randomization occurring ≤5 days from symptom onset and at increased risk for severe illness from COVID-19, the percentage of hospitalizations was 3.7% (4/107) in the combined MOV groups and 11.8% (4/34) in the placebo group [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: Table 14.2-48].

No clear evidence of a treatment effect for MOV (any dose) compared with placebo was observed as assessed by the self-reported signs/symptoms of COVID-19 and the WHO 11-point ordinal scale [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: 11.1.2.1, 11.1.2.2]. Results for post-hoc subgroup analyses of time to first sustained improvement or resolution of any of the COVID-19 signs and symptoms were consistent with results for the overall population [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: Table 14.2-62] [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: Figure 14.2-47]. Similar to trends observed for the primary endpoint, post-hoc subgroup analyses of time to first progression of any of the COVID-19 signs and symptoms were suggestive of improved outcomes following treatment with MOV compared with placebo [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: Table 14.2-49] [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: Figure 14.2-44].

Virologic Response

SARS-CoV-2 RNA

Decreases in mean SARS-CoV-2 RNA titer relative to baseline (NP and OP samples) were comparable across intervention groups at all timepoints [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: 11.1.3.1]. However, for participants with $>10^6$ copies/mL SARS-CoV-2 RNA at baseline, the

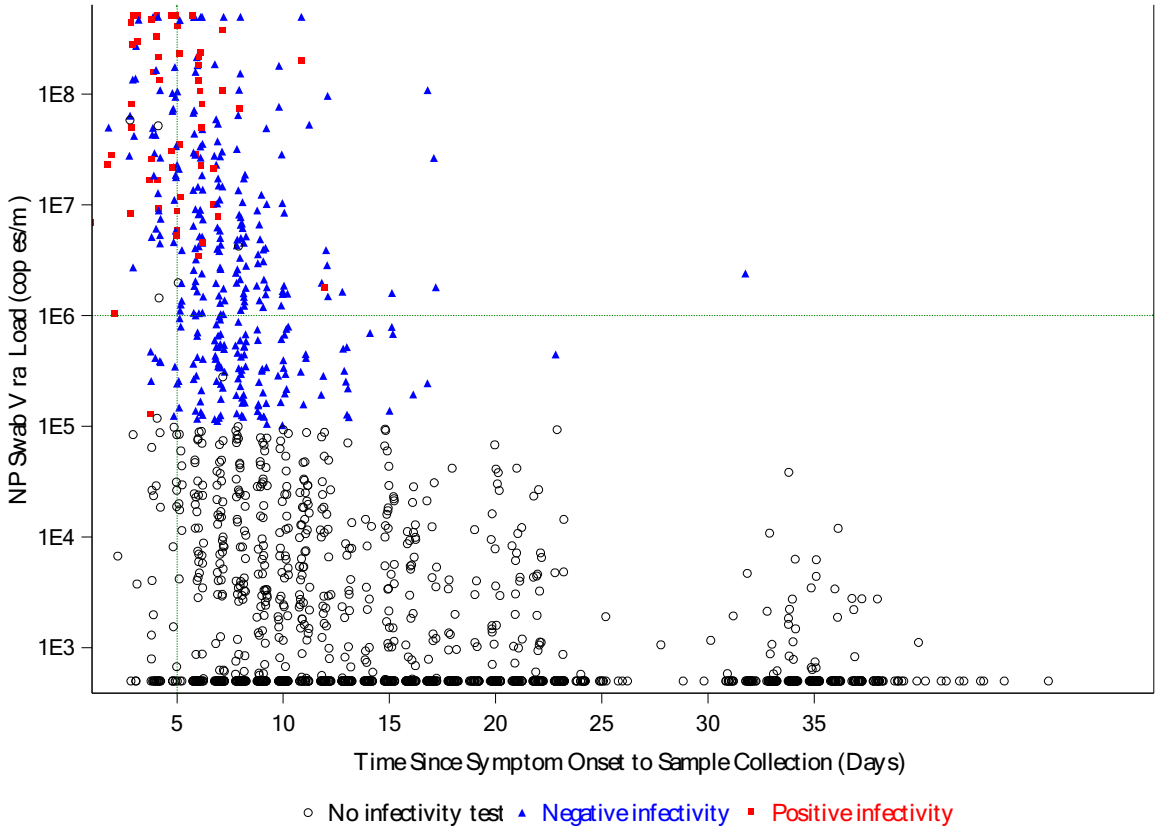
results of a post-hoc analysis of participants with ≤5 days from symptom onset to randomization showed a greater decrease in the mean change from baseline in SARS-CoV-2 viral RNA titer at Day 5 and at Day 10 for the MOV 800 mg group compared with the placebo group [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: Table 14.2-52]. Results from additional subgroup analyses were consistent with the results in the overall population [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: 11.1.3.1].

Detection of SARS-CoV-2 RNA using a qualitative assay showed that results for the 200 mg MOV group were generally comparable to placebo at all timepoints. The results for OP samples were generally consistent with those from NP samples [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: Table 14.2-44]. Results of post-hoc subgroup analyses were consistent with results in the overall population [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: 11.1.3.2].

Viral Infectivity

NP samples with viral RNA titers ≥100,000 copies/mL were evaluated at baseline and through Day 29 for the presence of infectious virus (plaque assay in Vero cells). NP samples with viral RNA <100,000 copies/mL were not evaluated and were imputed as negative [Ref. 5.3.5.1: P002VRV01VIR: Table 2-2] based on the lack of positive results in samples with viral RNA $<10^6$ copies/mL [Figure 23]. Thirty-six of 214 participants in the combined MOV groups and 8 of 70 participants in the placebo group had detectable infectious virus at baseline [Ref. 5.3.5.1: P002VRV01VIR: Table 2-2] [Table 81]. Positive infectivity was observed mostly in samples from participants with a higher viral load ($>10^6$ copies/mL) and in participants with shorter times from symptom onset [Figure 23]. In participants with positive baseline infectivity, no infectious virus was detected by Day 5 in any NP sample in the MOV treatment groups; samples from 2 participants in the placebo group remained positive for infectious virus [Table 81]. Notably, positive infectivity was only detected in NP samples from participants with negative SARS-CoV-2 antibodies at baseline [Ref. 5.3.5.1: P002VRV01VIR: Figure 2-1, 2-2].

Figure 23: Plot of SARS-CoV-2 Infectivity by Viral RNA Titer and Time Since Symptom Onset
Nasopharyngeal Sample
Modified Intent-To-Treat Population
MK-4482-002 (Part 1)



SARS CoV 2 Viral RNA titer was determined using a quantitative RT PCR assay developed at Q2 Solutions, Morrisville, NC, USA.
Samples with viral RNA titers below 100,000 copies/ml were not evaluated for infectivity.
SARS CoV 2 infectivity was determined by plaque assay in Vero cell cultures (LabCorp Inc, Indianapolis, IN, USA.)
Source: [P002VRV01MK4482: adam adsl; adinf; adrna]

Table 81: Proportion of Participants With Undetectable SARS-CoV-2 Infectivity Titers Over Time
Nasopharyngeal Sample
Modified Intent-To-Treat Population With Detectable SARS-CoV-2 RNA Infectivity Titers at Baseline
MK-4482-002 (Part 1)

Visit	MK 4482 200 mg		MK 4482 400 mg		MK 4482 800 mg		Placebo	
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)
Baseline	0/9	0.0 (0.0, 33.6)	0/15	0.0 (0.0, 21.8)	0/12	0.0 (0.0, 26.5)	0/8	0.0 (0.0, 36.9)
Day 3	9/9	100.0 (66.4, 100.0)	12/14	85.7 (57.2, 98.2)	10/11	90.9 (58.7, 99.8)	7/8	87.5 (47.3, 99.7)
EOT (Day 5)	9/9	100.0 (66.4, 100.0)	15/15	100.0 (78.2, 100.0)	12/12	100.0 (73.5, 100.0)	6/8	75.0 (34.9, 96.8)
Day 10	9/9	100.0 (66.4, 100.0)	14/14	100.0 (76.8, 100.0)	10/10	100.0 (69.2, 100.0)	6/6	100.0 (54.1, 100.0)
Day 15	8/8	100.0 (63.1, 100.0)	14/14	100.0 (76.8, 100.0)	11/11	100.0 (71.5, 100.0)	6/6	100.0 (54.1, 100.0)
Day 29	9/9	100.0 (66.4, 100.0)	15/15	100.0 (78.2, 100.0)	10/10	100.0 (69.2, 100.0)	6/6	100.0 (54.1, 100.0)

N number of participants with positive baseline infectivity result and with available post baseline SARS CoV 2 RNA samples at the timepoint of analysis.

n number of participants with undetectable infectious titer at each post baseline timepoint among N. Infectivity results are imputed as undetectable if the post baseline sample was not sent for infectivity testing due to SARS CoV 2 RNA copies being lower than 10^5 copies/ml.

95% CI is based on Clopper Pearson method.

Day 3 includes post baseline records up to day 4 relative to randomization. EOT (Day 5) includes post baseline records from day 5 (relative to randomization) up to day 7. End of treatment visits occurring earlier than day 5 (relative to randomization) are included in the Day 3 visit.

Source: [P002VRV01MK4482: adam adinf]

C Confidential

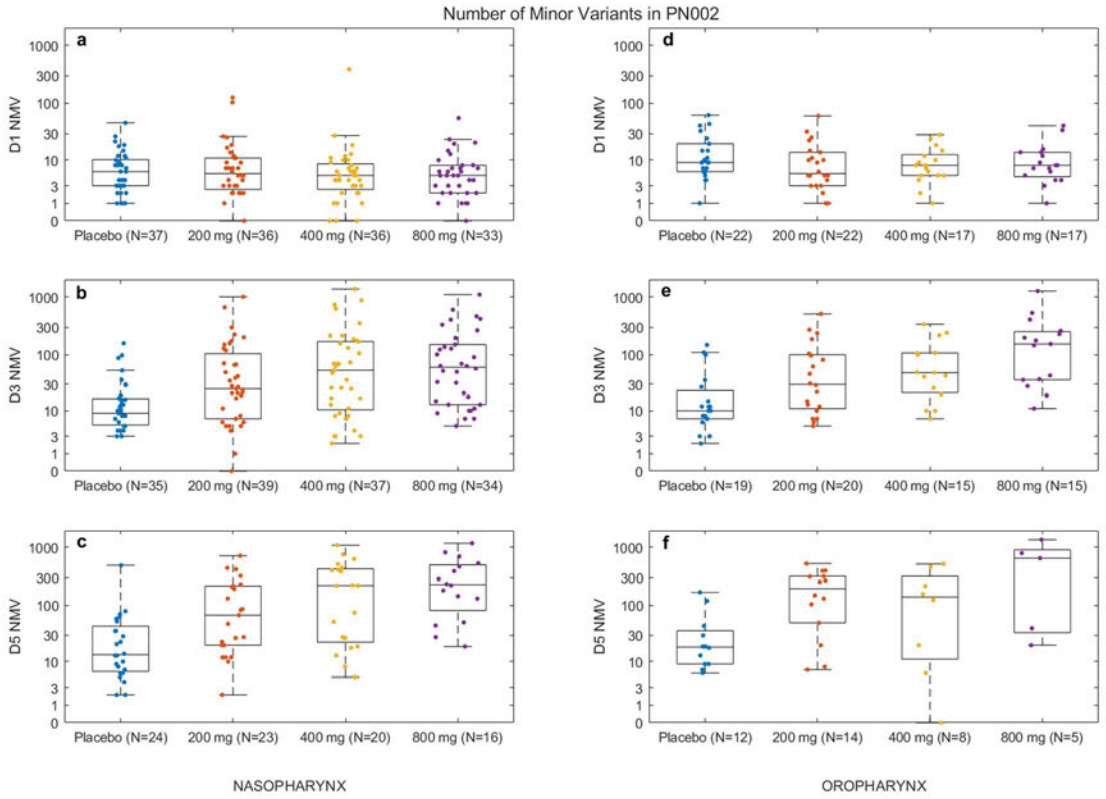
Mutation Rate

Consistent with the proposed mechanism of action for MOV (viral error catastrophe), comparison of baseline and post-baseline sequences showed the highest RNA mutation rate was in the 800 mg group in NP samples. At Day 5, the mutation rates (number of mutations/10,000 bases [SD]) for the 800 mg, 400 mg, and 200 mg groups were 8.7 [8.4], 6.7 [7.8], and 7.9 [14.6] compared with 2.0 [3.4] for the placebo group [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: Table 14.2-38]. A higher proportion of participants in the 800 mg group at Day 5 had >6 or >9 mutations per 10,000 bases compared with placebo [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: Table 14.2-41].

A variant frequency cutoff of ≥2% was used in the primary analysis to calculate viral mutation rates in post-baseline sequences relative to baseline. An additional analysis of NGS data from Part 1 was also conducted to include only minor variants with an allele frequency between 0.4% to 10% in NP and OP samples. Results of this analysis demonstrated a linear dose-response relationship for MOV in the geometric mean number of minor variants in both NP and OP samples at Day 3 and Day 5 [Ref. 5.3.5.3: 07W3MS: Table 1, 2] [Figure 24] (panels b, c, e, and f).

At Day 3, approximate increases of 5- and 8-fold were observed in the geometric mean number of mutations for the 800 mg MOV group compared with placebo, in NP and OP samples [Ref. 5.3.5.3: 07W3MS: Table 1, 2]. At Day 5, approximate increases of 11- and 10-fold were observed in the geometric mean number of mutations observed for the 800 mg MOV group compared with placebo, in NP and OP samples [Ref. 5.3.5.3: 07W3MS: Table 1, 2].

Figure 24: Number of Minor Variants Detected in SARS-CoV-2 Genome Nasopharyngeal and Oropharyngeal Samples Intent-to-Treat Population MK-4482-002 (Part 1)



D1 Day 1; D3 Day 3; D5 Day 5; NMV number of minor variants; NP nasopharyngeal; OP oropharyngeal.
Each point represents the number of minor variants in one participant. Panels (a) (c): nasopharyngeal samples; (d) (f): oropharyngeal samples. (a), (d): D1; (b), (e): D3; (c), (f): D5. The boxes are drawn between q_1 and q_3, which are the 25th and 75th percentile of the data, resp. The central horizontal lines correspond to the median. The lower whisker is drawn at the smallest data point above q_1 1.5(q_3 q_1). The upper whisker is drawn at the largest data point below q_3+1.5(q_3 q_1). The range between q_1 1.5(q_3 q_1) and q_3+1.5(q_3 q_1) corresponds to approximately +/ 2.7σ and 99.3% coverage when the data is normally distributed.

Source: [Ref. 5.3.5.3: 07W3MS] [Ref. 5.3.5.3: 06G7VK] [Ref. 5.3.5.3: 06G7VN]

Nucleotide Transition and Transversion Analysis

Higher mean numbers of C to U and G to A transition mutations were observed in NP samples from MOV-treated participants compared with placebo. On Day 3, the mean number of C to U and G to A transitions were 2.2 and 1.5 in the MOV 800 mg group compared with 1.1 and 0.1 in the placebo group. On Day 5, the mean number of C to U and G to A transitions were 9.0 and 5.7 in the MOV 800 mg group compared with 2.6 and 0.2 in the placebo group [Ref. 5.3.5.1: P002VRV01VIR: Table 2-3]. Transversion mutations were less frequently observed in all groups. Results for OP samples were generally consistent with results from NP samples, although the number of evaluable OP samples in some groups was small [Ref. 5.3.5.1: P002VRV01VIR: Table 2-4]. These results are consistent with the mechanism of MOV and findings from preclinical animal model studies that showed an increase in C to U and G to A mutations in viral RNA recovered from MOV-treated animals infected with SARS-CoV-2 [Ref. 4.3: 05R3LW].

Treatment-Emergent Amino Acid Variant Analysis

An analysis was performed to determine if MOV treatment resulted in selection for specific amino acid substitutions in the replicase complex proteins (nsp7-nsp14), possibly associated with development of MOV resistance. To distinguish between low frequency mutations caused by the MOA of MOV and resistance associated mutations, a higher variant frequency cutoff of ≥5% was utilized. Treatment-emergent variants were defined as amino acid substitutions in the protein coding sequence that differed between baseline and post-baseline samples at frequency of ≥5% in 2 or more participants in the combined MOV groups and in no participants in the placebo group. Among the 103 participants in the combined MOV groups with paired baseline and post-baseline samples, 2 treatment-emergent amino acid substitutions were identified. A nsp13-A446T substitution was detected in NP samples from 2 participants, 1 each in the 200 and 800 mg groups. A nsp14-V466I substitution was detected in NP samples from 2 participants, 1 in the 400 mg and 1 in 800 mg groups. The impact of these substitutions on MOV activity is unknown. No treatment-emergent substitutions were detected in the viral polymerase protein (nsp12) [Ref. 5.3.5.1: P002VRV01VIR: Table 2-5, 2-6].

The results of a similar analysis of the spike protein identified 3 treatment-emergent amino acid substitutions (E484K, P681H, A1022T) each observed in post baseline NP swabs from 2 participants (in the combined MOV groups) [Ref. 5.3.5.1: P002VRV01VIR: Table 2-7]. The E484K substitution has previously been observed in spike sequences from Beta and Gamma variants, while the P681H substitution is characteristic of the Alpha variant. The significance of these findings is unknown. The A1022T substitution has not been previously described. No treatment-emergent substitutions were identified in either the replicase complex proteins or spike in OP samples tested [Ref. 5.3.5.1: P002VRV01VIR: Table 2-8].

5.2.4.3.3 P006

Clinical Outcomes

There were no clinically meaningful differences in clinical outcomes between groups based on self-reported signs/symptoms recorded in patient diaries, hospitalization for COVID-19-related illness, the WHO 9-Point ordinal scale, and the composite endpoint of hospitalization, oxygen desaturation, oxygen requirement, mechanical ventilation, or death by 28 days after study entry [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482: 11.4.1.5, 11.4.1.6, 11.4.1.7.1, 11.4.1.7.2].

Virologic Response

SARS-CoV-2 RNA

Time to undetectable SARS-CoV-2 RNA (median [95% CI]) was shorter for the MOV 800 mg: (14 days [13, 14]) compared with the placebo group (15 days [15, 27]) [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482: Table 4] [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482: Figure 2]. The proportion of participants who achieved undetectable SARS-CoV-2 RNA by the end of the study was greater for those who received 800 mg MOV (92.5%) compared with those who received placebo (80.3%) [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482: Table 4]. The proportion of participants who achieved undetectable SARS-CoV-2 RNA at Days 3, 5, 7, 14, and 28 was also greater in the MOV 800 mg group compared with the placebo group with the greatest differences observed at Day 5 (30.2% vs 13.1%) and Day 28 (95.8% vs 82.1%) [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482: Table 5].

Beginning at Day 3, larger decreases from baseline in mean SARS-CoV-2 viral load were observed for the MOV 800 mg group compared with placebo and the MOV 200 and 400 mg groups. The largest difference between the MOV 800 mg group and placebo were observed at Day 5. On Day 5, differences were also observed between MOV 400 mg and placebo and between the combined MOV groups and placebo [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482: Table 8] [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482: Table 4] [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482: Figure 3].

Viral Infectivity

Treatment with MOV 800 mg resulted in a smaller proportion of participants with detectable infectious virus compared with placebo, 200 mg MOV, and 400 mg MOV groups. On Day 3, the proportion of participants with positive infectivity results was 1.9% in the MOV 800 mg group compared with 16.7% in the placebo group. All participants who received MOV 400 or 800 mg cleared infectious virus by Day 5, whereas 4.5% of participants in the MOV 200 mg group and 11.1% of participants in the placebo group still had infectious virus on Day 5 [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482: Table 6].

Mutation Rate

The proposed mechanism of action of MOV (viral error catastrophe) was supported by the results of next generation sequencing analysis of SARS-CoV-2 RdRp at Baseline and Day 5 (EOT) in P006 [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482: 11.4.1.4]. For MOV-treated participants (all MOV doses) with paired sequence data, the mean % identity of the posttreatment samples

versus Baseline samples was lower (99.5%) compared with that observed for the placebo participants (99.7%) indicating an increase in the number of changes following treatment [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482: Table 9]. This represented a mean (SD) of 10.9 (15.05) nucleotide changes in the RdRp for MOV-treated participants compared with 5.7 (6.24) nucleotide changes in the RdRp in the placebo group [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482: Table 14.2.14.1].

The effect of the increased number of nucleotide changes following treatment was also reflected in the analysis of amino acid changes between the posttreatment and baseline samples with a mean (SD) observed for MOV-treated participants of 7.5 (10.60) compared with 4.2 (4.39) for placebo participants [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482: Table 14.2.13.1]. An analysis of mutations leading to amino acid changes in the RdRp gene demonstrated that the amino acid changes occurred throughout the protein sequence [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482: Table 14.2.11.1].

5.2.4.3.4 P001

The efficacy results for P001 that are presented in this application are comprised of results primarily from IA2. At the time of the database lock for IA2, testing for evaluation of virologic response was ongoing. Hence, results presented for viral infectivity, nucleotide transition and transversions, treatment-emergent amino acid variants, and minor variants are from a later database lock.

Clinical Outcomes

No clear effect of MOV treatment was observed for the primary endpoint of time to sustained recovery in these hospitalized participants [Ref. 5.3.5.1: P001V01MK4482: Table 11-1] [Ref. 5.3.5.1: P001V01MK4482: Figure 14.2-1]. The rate of sustained recovery through Day 29 was high (>81%) and comparable across groups.

There was no clear evidence of a drug or dose effect based on the evaluation of the mortality results. Of the 17 participant deaths in P001, a higher proportion occurred in the MOV 200 mg, 400 mg, and 800 mg groups (n 4 [5.5%], n 8 [11.0%],.and n 3 [4.2%], respectively) compared with placebo (n 2 [2.7%]). However, the number of deaths was small and the 95% CIs for the treatment differences included zero for the MOV 200 mg and 800 mg groups compared with placebo. In addition, survival status at Day 29 was unknown for 4 of 8 participants counted as deaths in the MOV 400 mg group and 1 of 2 participants counted as deaths in the placebo group [Ref. 5.3.5.1: P001V01MK4482: Table 14.2-6] [Ref. 5.3.5.1: P001V01MK4482: 11.1.2.1]. None of the deaths were considered related to study intervention by the investigator [Ref. 5.3.5.1: P001V01MK4482: 12.2.1.1].

Results for other secondary efficacy endpoints (pulmonary and pulmonary+ scores, NEWS, WHO 11-point ordinal scale score) were comparable across intervention groups with generally improved outcomes over time and with no observed dose-response for MOV [Ref. 5.3.5.1: P001V01MK4482: 11.1.2.2, 11.1.2.3, 11.1.2.4, 11.1.2.5].

Virologic Response

SARS-CoV-2 RNA

Comparable decreases from baseline in mean SARS-CoV-2 RNA titers were observed for all MOV groups and placebo at all timepoints in NP and OP samples [Ref. 5.3.5.1: P001V01MK4482: 11.1.3.1]. The proportion of participants with undetectable SARS-CoV-2 RNA over time was comparable across all intervention groups [Ref. 5.3.5.1: P001V01MK4482: 11.1.3.2].

Viral Infectivity

NP samples with viral RNA titers ≥100,000 copies/mL were evaluated at baseline and through Day 29 for the presence of infectious virus (plaque assay in Vero cells). NP samples with viral RNA <100,000 copies/mL were not evaluated and were imputed as negative based on the lack of positive results in samples $<10^6$ copies/mL [Ref. 5.3.5.1: P001VRV01VIR: Figure 3-1] [Ref. 5.3.5.1: P001VRV01VIR: Table 3-2, 3-3]. Eleven of 200 (5.5%) of total participants in the combined MOV groups and 3 of 69 (4.3%) of total participants in the placebo group had positive viral infectivity at baseline (NP samples). No participant in the MOV groups had detectable infectious virus on Days 3 to 29. In the placebo group, infectious virus remained detectable in 2 of 3 participants on Day 3, and 1 of 3 participants on Day 5 [Ref. 5.3.5.1: P001VRV01VIR: Table 3-2, 3-3]. Similar to the results for P002, positive infectivity results were primarily observed in samples with a higher viral load ($>10^6$ copies/mL), participants with symptom onset ≤5 days from randomization, and participants with negative baseline SARS-CoV-2 antibodies [Ref. 5.3.5.1: P001VRV01VIR: Figure 3-1, 3-2, 3-3].

Mutation Rate

Consistent with the mechanism of action of MOV, evidence for an increased SARS-CoV-2 mutation rate was observed in NP swabs from participants who received MOV compared with placebo [Ref. 5.3.5.1: P001V01MK4482: Table 14.2-44]. A trend towards a higher proportion of participants with >3 or >6 (per 10,000 bases) SARS-CoV-2 RNA mutations was observed for MOV groups compared with placebo from NP samples [Ref. 5.3.5.1: P001V01MK4482: Table 14.2-45].

A variant frequency cutoff of ≥2% was used in the primary analysis to calculate viral mutation rates in post-baseline sequences relative to baseline. An additional analysis of NGS data from Part 1 was also conducted to include only minor variants with an allele frequency between 0.4% to 10% in NP and OP samples [Ref. 5.3.5.3: 07W3MS]. This analysis showed a linear trend in the geometric mean number of minor variants observed with increasing MOV dose in NP samples at Day 3, but not at Day 5 [Ref. 5.3.5.3: 07W3MS: Table 5] [Ref. 5.3.5.3: 07W3MS: Figure 3]. In OP samples, no linear trends in the geometric mean number of minor variants with increasing MOV dose were observed at either Day 3 or Day 5 [Ref. 5.3.5.3: 07W3MS: Table 6].

Nucleotide Transition and Transversion Analysis

Similar to results observed for P002, a higher mean number of C to U and G to A transition mutations across the genome were observed in NP samples from MOV-treated participants compared with placebo. On Day 5, the mean number of C to U and G to A transitions in the 800 mg group were 5.9 and 1.5, compared with 3.1 and 0.1 in the placebo group [Ref. 5.3.5.1: P001VRV01VIR: Table 3-4]. Transversion mutations were less frequently observed. Results for OP samples were generally similar to results from NP samples, although the number of evaluable OP samples in some groups was small [Ref. 5.3.5.1: P001VRV01VIR: Table 3-5]. The finding of increased transitional mutations is consistent with previously reported results from animal models and mechanism of action studies.

Treatment-Emergent Amino Acid Variant Analysis

Among the participants in the MOV group with paired baseline and post-baseline NP and OP samples, no treatment emergent amino acid substitutions were detected in 2 or more participants in any of the replicase complex genes (nsp7-14) [Ref. 5.3.5.1: P001VRV01VIR: Table 3-6, 3-7].

In the spike protein, no treatment emergent substitutions were detected in NP or OP samples from 72 participants in the MOV group, however, a deletion at position Y145, characteristic of the Alpha variant spike, was observed in NP swabs from 2 participants in the 200 mg MOV group [Ref. 5.3.5.1: P001VRV01VIR: Table 3-8, 3-9]. The significance of this finding is unknown.

5.2.4.4 Summary of Key Efficacy Results

Clinical Outcomes

- In P002 (Part 2), the percentage of participants who were hospitalized or died through Day 29 in the MOV group (7.3%) was statistically significantly lower compared with the placebo group (14.1%). Treatment with MOV 800 mg Q12H resulted in a 6.8 percentage point reduction [95% CI: -11.3, -2.4; p 0.0012] in risk of hospitalization or death through Day 29 (corresponding to approximately 50% relative risk reduction). All 8 participants who died through Day 29 were in the placebo group, and all were hospitalized before their death; no participants in the MOV group died.
- Treatment with MOV 800 mg Q12H was associated with improved clinical outcomes compared with placebo based on assessments of self-reported COVID-19 signs/symptoms and categories on the WHO 11-point ordinal scale in P002 (Part 2).

Virologic Response

- Treatment with MOV 800 mg Q12H was associated with a greater decrease in mean SARS-CoV-2 RNA from baseline to Days 3 and 5 (EOT) compared with placebo (P002 [Part 2]). Results from the Phase 2 studies also provided evidence that treatment with MOV 800 mg Q12H reduced the percentage of participants with infectious virus compared with placebo (P002 [Part 1], P001 [Part 1], and P006).

- Treatment with MOV 800 mg Q12H was associated with a higher viral mutation rate compared with placebo, consistent with the proposed mechanism of action of MOV (viral error catastrophe) (P002 [Parts 1 and 2], P001 [Part 1], and P006).

5.2.4.5 Efficacy Conclusion

In adults with mild to moderate COVID-19, treatment with MOV 800 mg Q12H for 5 days is superior to placebo in reducing hospitalization or death within 29 days of initiating study intervention.

5.2.5 Overview of Clinical Safety

5.2.5.1 Safety Evaluation

The clinical safety assessment of MOV was primarily based on the combined IA3/IA4 Phase 3 results for P002 (Part 2). Supportive safety results are also included from the Phase 2 portion of P002 (Part 1), the Phase 2a study (P006), the Phase 2 study (P001), and the Phase 1 study (P004). Safety analyses in each study were based on the APaT population, which included all randomized participants who received at least 1 dose of study intervention. Participants were included in the intervention group corresponding to the study treatment they received. Safety data were collected from the time of randomization through 14 days following cessation of study intervention. Results from all studies are presented separately due to differences in study populations.

Two additional supportive studies, P005 and P007, are ongoing and remain blinded [Table 67]. Available blinded safety data from P005 and P007 are briefly summarized.

A total of 1069 adults received at least 1 dose of MOV in P002 (Parts 1 and 2), P006, P001, and P004. Of these, 593 participants received at least 1 dose of MOV 800 mg in a dosing regimen of Q12H for 5 days [Table 82].

Table 82: Participants who Received MOV (P002, P006, P001, and P004)

Study	Number of Participants	
	Any Dose of MOV	**MOV 800 mg Q12H[a]**
P002 (Phase 2/3)	Part 2: 386	Part 2: 386
	Part 1: 225	Part 1: 74
P006 (Phase 2a)	140	55
P001 (Phase 2)	218	72
P004 (Phase 1)	100	6
Total	**1069**	**593**

MOV=molnupiravir; Q12H=once every 12 hours

[a] participants received at least 1 dose of MOV 800 mg in a dosing regimen of Q12H for 5 days

Source: [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF] [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482] [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482] [Ref. 5.3.5.1: P001V01MK4482] [Ref. 5.3.3.1: P004MK4482]

Listings for participants with protocol-specified ECIs, drug-related AEs, SAEs, drug-related SAEs, AEs leading to discontinuation of study intervention, and AEs resulting in death are provided in the study CSRs for P002 (Part 1) [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: 16.2.7], P006 [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482: 16.2.7], P001 [Ref. 5.3.5.1: P001V01MK4482: 16.2.7], and P004 [Ref. 5.3.3.1: P004MK4482: 16.2.7]. Listings for P002 (Part 2) are included in [Ref. 5.3.5.1: P002V02LIST].

Narratives for deaths, drug-related SAEs, and discontinuations due to an AE are provided in the study CSRs for P002 (Part 1) [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: 16.2.7.2], P006 [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482: 14.3.3], P001 [Ref. 5.3.5.1: P001V01MK4482: 16.2.7.2], and P004 [Ref. 5.3.3.1: P004MK4482: 14.4]. Narratives for P002 (Part 2) are provided in [Ref. 5.3.5.1: 07W36K].

5.2.5.2 Safety Results

5.2.5.2.1 P002 (Part 2)

The safety results for P002 (Part 2) that are presented in this application are comprised of results from the combined IA3/IA4.

5.2.5.2.1.1 Exposure

A total of 765 non-hospitalized participants with COVID-19 received at least 1 dose of study intervention and were included in the APaT population (386 participants in the MOV group and 379 in the placebo group) [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Table 4-1] [Ref. 5.3.5.1: P002V02EFF: Table 1.1-4]. Duration of exposure to study intervention was comparable

between the 2 intervention groups with a mean duration (in each group) of 4.4 days [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Table 4-2]. The majority (>93%) of participants received 9 or 10 doses of study intervention.

5.2.5.2.1.2 Disposition

The disposition of participants was comparable between the 2 intervention groups [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Table 4-1]. The majority (>94%) of participants completed the study through Day 29, and the most common reason for discontinuation was withdrawal by participant (2.7% of participants) [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Table 4-1].

5.2.5.2.1.3 Adverse Events

The percentage of participants with at least 1 AE was comparable between the MOV and placebo groups (35.0% and 39.6% participants, respectively) [Table 83]. The observed percentages of participants with SAEs, SAEs leading to discontinuation of study intervention, and AEs leading to death were lower in the MOV group compared with the placebo group. AEs leading to death were only reported in the placebo group. The safety endpoints of SAEs and deaths overlap the primary efficacy endpoints and for these endpoints, the safety results were consistent with the results from the primary efficacy analysis.

The following key results were observed:

- The most frequently reported AEs (≥5% of participants in either group) were COVID-19 (MOV 8.0%, placebo 14.8%) and COVID-19 pneumonia (MOV 4.9%, placebo 9.0%) (note that MedDRA 24.0 coded worsening COVID-19 to the preferred term of COVID-19). [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Table 4-4] [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Figure 4-1].
- Less frequently reported AEs (≥2% and <5% of participants in either group) were diarrhea (MOV 3.9%, placebo 4.5%), nausea (MOV 2.8%, placebo 1.3%), pneumonia bacterial (MOV 2.1%, placebo 0.8%), and respiratory failure (MOV 1.0%, placebo 2.1%) [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Table 4-4, 4-5].
- Of the participants with AEs, the majority had events with a maximum toxicity of Grade 1 or Grade 2 [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Table 4-17]. Grade 3 AEs were reported for 6.7% and 7.4% of participants in the MOV and placebo groups, respectively. Grade 4 AEs were reported for 1.0% and 5.3% of participants in the MOV and placebo groups, respectively.

5.2.5.2.1.4 Drug-related Adverse Events

The percentages of participants with drug-related AEs per investigator assessment were comparable in the MOV (12.4%) and placebo (11.1%) groups [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Table 4-6].

The following key results were observed:

- The most frequently reported drug-related AEs (≥2% of participants) were diarrhea (3.1%) and nausea (2.3%) in the MOV group, and diarrhea (3.2%) in the placebo group. [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Table 4-6] [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Figure 4-2].
- Of the participants with drug-related AEs, the majority had events with a maximum toxicity of Grade 1 or Grade 2 [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Table 4-7] [Ref. 5.3.5.1: P002V02LIST: Table 5-1]. Drug-related Grade 3 AEs were reported for 0.3% of participants in each intervention group [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Table 4-7].

5.2.5.2.1.5 Serious Adverse Events

The percentage of participants with SAEs was lower in the MOV group (7.3%) compared with the placebo group (14.0%). No SAEs were considered drug-related by the investigator [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Table 4-8, 4-9] [Ref. 5.3.5.1: P002V02LIST: Table 5-2, 5-3] [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Figure 4-3]. One SAE of pulmonary embolism (MOV group) occurred during the AE reporting period but was reported after database lock, and therefore, is not included in the safety summary tables. The SAE was considered not related to study intervention by the investigator. The participant was hospitalized for the SAE (the event of hospitalization was included in the efficacy analysis). For further details see [Ref. 5.3.5.1: 07W7S2].

The following key results were observed:

- The most frequently reported SAEs (≥5% of participants in either group) were COVID-19 in both groups (MOV 5.7%, placebo 11.9%) and COVID-19 pneumonia (MOV 3.9%, placebo 7.4%) in the placebo group [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Table 4-8].
- The percentage of participants with SAEs leading to discontinuation of study intervention was lower in the MOV group (0.3% of participants) than in the placebo group (2.4% of participants) [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Table 4-3] [Ref. 5.3.5.1: P002V02LIST: Table 5-4].

5.2.5.2.1.6 Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Intervention

AEs leading to discontinuation of study intervention were reported for 1.3 % of participants in the MOV group and 3.4% of participants in the placebo group [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Table 4-10]. Drug-related AEs (as assessed by the investigator) leading to discontinuation of study intervention were reported for 0.8% of participants in each group [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Table 4-11] [Ref. 5.3.5.1: P002V02LIST: Tables 5-2, 5-4].

5.2.5.2.1.7 Adverse Events Leading to Death

AEs leading to death were reported for 0 (0.0%) participants in the MOV group and 10 (2.6%) participants in the placebo group [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Table 4-12] [Ref. 5.3.5.1: P002V02LIST: Table 5-5]. Of these, the 2 most frequently reported were COVID-19 and COVID-19 pneumonia; all in the placebo group.

Of the 10 deaths reported in the placebo group, 8 were included in the primary efficacy analysis (death occurred on or before Day 29) [Sec. 5.2.4.3.1.1]. The additional 2 deaths occurred in participants with AEs leading to death with AE onset dates within the time period for AE reporting, but with death occurring after Day 29.

5.2.5.2.1.8 Laboratory Evaluations

No participant in the MOV group had laboratory values that met the predefined ECI criteria for potential DILI or for platelet count of <50,000 cells/µL) [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Table 4-13] [Ref. 5.3.5.1: P002V02LIST: Table 5-6]. One (0.3%) participant in the placebo group had a platelet count of <50,000 cells/µL [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Table 4-13] [Ref. 5.3.5.1: P002V02LIST: Table 5-6].

Laboratory findings that met predetermined Grade criteria and were worse in Grade than at baseline were mostly Grade 1 or Grade 2 in both groups [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Table 4-18]. The percentages of participants with Grade 3 or Grade 4 laboratory values were low and generally comparable between intervention groups [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Table 4-15].

Additional key results are as follows:

- No evidence of hematologic toxicity was observed in participants who received MOV:
  - The percentages of participants with laboratory findings that met predetermined criteria for worsening platelet counts in the MOV and placebo groups were 1.9% and 3.4% for Grade 1, respectively; and 0.6% and 0.9% for Grade 2, respectively [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Table 4-18]. No participants in the MOV group had Grade 3 or 4 platelet counts (<50,000 cells/µL), and 1 (0.3%) participant in the placebo group had Grade 4 platelet counts (<25,000 cells/µL).
  - No participants in the MOV group and 0.9% participants in the placebo group had a ≥50% decrease from baseline in platelet count [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Table 4-14].
  - The percentages of participants with laboratory findings that met predetermined criteria for worsening Grade for absolute neutrophil count for the MOV and placebo groups were 1.2% and 3.2% for Grade 1, respectively; and 1.2% and 0.4% for Grade 2, respectively [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Table 4-18]. No participants met Grade 3 or 4 criteria.
- The percentages of participants that met predetermined criteria for worsening Grade 3 or Grade 4 ALT were 1.6% and 2.5% for MOV and placebo groups, respectively [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Table 4-15].
- The percentages of participants that met predetermined criteria for worsening Grade 3 or Grade 4 lipase (ie, lipase >3× ULN) were 0.0% and 1.7% for MOV and placebo groups, respectively [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Table 4-15].

5.2.5.2.1.9 Subgroup Analyses

The percentages of participants with at least 1 AE were generally comparable in the age subgroups of ≥65 years and <65 years for both MOV and placebo groups [Ref. 5.3.5.1: P002V02SAF: Table 4-16]. The results of subgroup analyses were consistent with results from the overall AE analyses. Participants aged ≥65 years had higher rates of SAEs compared with participants aged <65 years in both intervention groups. This likely reflects the epidemiology of COVID-19 where it has been observed that older patients are at higher risk for severe disease and adverse outcomes.

Table 83: Analysis of Adverse Event Summary; During Treatment and 14-Day Follow-Up Period; All Participants as Treated Population; MK-4482-002 Combined IA3/IA4

	MK 4482 800 mg		Placebo		Difference in % vs Placebo
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
Participants in population	386		379		
with one or more adverse events	135	(35.0)	150	(39.6)	4.6 (11.4, 2.3)
with no adverse event	251	(65.0)	229	(60.4)	4.6 (2.3, 11.4)
with drug related[b] adverse events	48	(12.4)	42	(11.1)	1.4 (3.3, 6.0)
with serious adverse events	28	(7.3)	53	(14.0)	6.7 (11.2, 2.4)
with serious drug related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (1.0, 1.0)
who died	0	(0.0)	10	(2.6)	2.6 (4.8, 1.4)
discontinued drug due to an adverse event	5	(1.3)	13	(3.4)	2.1 (4.6, 0.0)
discontinued drug due to a drug related adverse event	3	(0.8)	3	(0.8)	0.0 (1.6, 1.6)
discontinued drug due to a serious adverse event	1	(0.3)	9	(2.4)	2.1 (4.2, 0.6)
discontinued drug due to a serious drug related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (1.0, 1.0)

[a] Based on Miettinen & Nurminen method.
[b] Determined by the investigator to be related to the drug.
Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.

Source: [P002V02MK4482: adam-adsl; adae]

5.2.5.2.2 P002 (Part 1)

A total of 225 non-hospitalized participants with COVID-19 received at least 1 dose of MOV (74 received at least 1 dose of MOV 800 mg) and 74 participants received placebo in the APaT population [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: 10.1]. The disposition of participants was comparable across all intervention groups [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: Table 10-1]. Duration of exposure to study intervention was comparable in each of the intervention groups. The majority of participants (94.7% MOV combined, 94.6% placebo) received 9 to 10 doses with a mean duration of treatment of approximately 4.4 days [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: Table 14.1-7].

The safety profiles for MOV (all doses) and placebo were comparable [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: 12]. No trends in AEs or changes in clinical laboratory values were observed as a function of dose or study intervention.

The following key safety results were observed:

- The most frequently reported AEs (≥5%) were COVID-19 pneumonia in any MOV group; and diarrhea and COVID-19 in the placebo group [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: Table 14.3-5].
- The percentage of participants with drug-related AEs per the investigator was comparable across all intervention groups [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: Table 14.3-9].
- SAEs were reported for 3.6% participants in the MOV combined group, and 5.4% participants in the placebo group [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: Table 14.3-8]. No SAEs were considered drug-related per investigator [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: Table 14.3-7].
- AEs leading to study intervention discontinuation were reported for 1.3% participants in MOV groups combined (none were drug-related) and 1.4% in the placebo group (drug-related) [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: Table 14.3-11, 14.3-12].
- One death was reported (placebo group, Day 36) [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: Table 14.3-6], [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: 16.2.7.2].
- No participants had laboratory values that met the predefined criteria for an ECI (potential DILI criteria, lipase >3X ULN, or platelets <50,000 cells/mm^3) [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: Table 14.3-13].
- No evidence of hematologic or hepatic toxicity was observed for MOV [Ref. 5.3.5.1: P002V01MK4482: Table 14.3-16].

5.2.5.2.3 P006

A total of 140 non-hospitalized participants with COVID-19 received at least 1 dose of MOV (55 received MOV 800 mg) and 62 received placebo [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482: 14.1.1]. The disposition of participants was comparable across all groups. Most (>90%) participants in each group received 10 doses with a mean duration of treatment being approximately 5 days [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482: 14.1.7].

No trends in AEs or changes in clinical laboratory values were observed as a function of dose or study intervention [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482: 12.2.1].

The following key safety results were observed:

- The most frequently reported AE (≥5% participants) in any group was insomnia [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482: 12.2.2.1]
- SAEs were reported for 4 participants (3 participants in the MOV groups combined, and 1 in the placebo group). None were considered drug-related per investigator [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482: 12.3.1.2]
- One participant in the placebo group died 31 days after discontinuation from the study. No participants died while enrolled in the study [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482: 12.3.1.1]
- AEs leading to study intervention discontinuation were reported for 2 participants in the MOV groups combined, and 1 participant in the placebo group [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482: 12.3.1.3.1]. None were drug-related [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482: 12.3.1.2].
- No treatment- or dose-related trends in hematology or clinical chemistry results were observed [Ref. 5.3.5.1: P006MK4482: 12.4.2.1.1, 12.4.2.1.2].

5.2.5.2.4 P001

A total of 218 hospitalized participants with COVID-19 received at least 1 dose of MOV (72 participants received MOV 800 mg) and 75 participants received placebo [Ref. 5.3.5.1: P001V01MK4482: Table 10-1]. Most (94.5%) of participants completed the study and the majority (93.6%, MOV combined; 96.0%, placebo) of participants received 9 to 10 doses with a mean duration of treatment of approximately 4.4 days [Ref. 5.3.5.1: P001V01MK4482: Table 14.1-5].

The overall safety profiles observed in P001 were generally comparable for MOV doses and placebo [Ref. 5.3.5.1: P001V01MK4482: Table 12-1]. No trends in AEs or changes in clinical laboratory values were observed as a function of dose or study intervention.

The following key safety results were observed:

- The most frequently reported AEs (≥5%) in any MOV group were COVID-19, AST/ALT elevations, constipation, bacterial pneumonia, hyperglycemia, and respiratory failure [Ref. 5.3.5.1: P001V01MK4482: Table 14.3-3]. The most frequently reported AEs (≥5%) in the placebo group were constipation, COVID-19, COVID-19 pneumonia, ALT increased, and respiratory failure.
- SAEs were reported for 15.4% participants (15.1% participants in the MOV groups combined and 16.0% in the placebo group) [Ref. 5.3.5.1: P001V01MK4482: Table 14.3-9]. One drug-related SAE per investigator (Grade 3 urticaria) was reported for 1 participant (MOV 200 mg) [Ref. 5.3.5.1: P001V01MK4482: Table 14.3-10]

- AEs leading to study intervention discontinuation were reported for 1 participant in the MOV 400 mg group (not drug-related) [Ref. 5.3.5.1: P001V01MK4482: Tables 14.3-11, 14.3-12].
- A total of 16 participants had AEs leading to death (6.4% in the MOV groups combined and 2.7% in the placebo group) [Ref. 5.3.5.1: P001V01MK4482: Table 14.3-8]. Most deaths occurred in participants who had severe COVID-19 at baseline (12 of 16), were >60 years of age (13 of 16), had underlying comorbidities (14 of 16), and/or had duration of COVID-19 symptoms >5 days before randomization (12 of 16). None of the deaths were considered drug-related per investigator assessment.
- No evidence of hematologic or hepatic toxicity was observed for MOV [Ref. 5.3.5.1: P001V01MK4482: Table 14.3-15].
- Two ECIs were reported. One participant (placebo group) had a confirmed platelet value <50,000 µL on Day 10. One participant (MOV 800 mg) had post-baseline elevated AST or ALT ≥3x ULN and elevated total bilirubin ≥2x ULN and alkaline phosphatase <2x ULN (thus satisfying the criteria for potential DILI) on Day 14 [Ref. 5.3.5.1: P001V01MK4482: Table 14.3-13, 14.3-14]. The potential DILI criteria were no longer satisfied on Day 15 when alkaline phosphatase became >2x ULN. The laboratory parameters were considered to be secondary to fatal septic shock and cholestasis and not considered DILI. No participant had an ECI of a confirmed amylase or lipase value >3X ULN.

5.2.5.2.5 P004

A total of 64 healthy participants in Part 1 (single ascending dose portion), 10 participants in Part 2 (food effect assessment), and 56 participants in Part 3 (multiple ascending dose portion) were randomized, dosed, and completed the study [Ref. 5.3.3.1: P004MK4482: 10.1]. The disposition of participants in P004 was comparable across intervention groups [Ref. 5.3.3.1: P004MK4482: 10.1]. No participants discontinued from the study.

MOV single doses up to 1600 mg (including the food effect panel evaluated at 200 mg MOV) and multiple doses up to 800 mg MOV Q12H for 5.5 days were generally well tolerated in these healthy participants [Ref. 5.3.3.1: P004MK4482: 12.1.2, 12.1.3]. No SAEs were reported and no clinically meaningful trends were observed for changes in clinical laboratory values (including hematology values), vital signs, or ECGs as a function of dose or treatment [Ref. 5.3.3.1: P004MK4482: 12.3]. One participant discontinued study intervention after receiving 3 days of 800 mg MOV Q12H due to a rash [Ref. 5.3.3.1: P004MK4482: 14.4].

5.2.5.2.6 P007

This study in hospitalized participants with COVID-19 is ongoing and remains blinded. No significant safety concerns were observed based on the second interim analysis (n 52) [Ref. 5.3.5.1: P007: 07VZGJ]. The safety review committee for the study recommended continuation of the study uninterrupted.

As of [redacted], a total of 65 participants have been enrolled. The following key blinded safety results were observed in participants who received MOV/Placebo:

- AE leading to discontinuation of study intervention was reported for 1 participant. The AE was assessed by the investigator as related to study intervention [Ref. 5.3.5.1: P007: 07W5W4].
- SAEs were reported for 4.6% of participants; none were considered related to study intervention by the investigator.
- One participant had an AE leading to death (not related to study intervention per investigator assessment) [Ref. 5.3.5.1: P007: 07W52P].
- No participant experienced a Grade 3 elevation of lipase. No participant had a platelet count <50,000 cells/µL.

5.2.5.2.7 P005

This study in non-hospitalized participants with COVID-19 is ongoing and remains blinded. No significant safety concerns were identified in the Data Monitoring and Ethics Committee report (n 60) [Ref. 5.3.5.4: 07VZGM]. The committee recommended continuation of the study uninterrupted.

As of [redacted], a total of 114 participants were enrolled. The following key safety results were observed in participants who received MOV/Placebo:

- Five participants (4.4%) had SAEs (considered related to study intervention by the investigator for 2 participants) [Ref: 5.3.5.4: 07W52L].
- No deaths were reported.

5.2.5.3 Summary of Safety Results

In adult participants with COVID-19:

- MOV (800 mg Q12H for 5 days) was generally well-tolerated with no major safety concerns identified.
- There was no evidence of hematologic toxicity for MOV doses ranging between 200 mg and 800 mg Q12H for 5 days based on laboratory evaluations.

5.2.5.4 Safety Conclusion

The totality of the safety data from Phase 1, Phase 2 and Phase 3 studies demonstrates an acceptable safety and tolerability profile of MOV and supports this application for the proposed indication.

6 POTENTIAL RISKS AND BENEFITS

6.1 Risk-Benefit Assessment

6.1.1 Risks

The clinical data from 1069 participants who received any MOV dose, including 593 who received at least 1 dose of the dosing regimen of 800 mg Q12H for 5 days, indicate that MOV was generally well tolerated with no evidence of organ-specific toxicity or major safety concerns.

In IA3/IA4 of Part 2 of P002, the percentages of participants who received MOV and who experienced an AE, drug-related AE, or discontinued study intervention due to AE were comparable to placebo. A lower percentage of participants who received MOV experienced an SAE or discontinued study intervention due to an SAE compared with participants who received placebo. There were no drug-related SAEs and no deaths in participants who received MOV; all deaths occurring in the placebo group. The most commonly reported drug-related AEs were nausea and diarrhea.

Safety results from Part 1 of P002 and from P006 in non-hospitalized participants with COVID-19 and from P004 in healthy participants are supportive of findings from Part 2 (IA3/IA4) of P002. A mortality imbalance was noted in Part 1 of P001 in hospitalized participants with COVID-19; however, none of the deaths were attributed by the investigator to the study intervention and all were consistent with COVID-19 progression and/or complications.

Based on nonclinical findings of reversible myelosuppression noted beginning on Day 7 in the 1-month dog study, peripheral blood counts were closely monitored in MOV clinical studies. No evidence of hematologic toxicity was observed with a 5-day treatment regimen of MOV at doses ranging from 200 mg to 800 mg Q12H.

Animal reproductive studies indicate that MOV was embryolethal and teratogenic in rats at exposures 7.5-fold the clinical NHC exposure at 800 mg Q12H and resulted in reduced fetal growth at exposures approximately 3-fold the clinical NHC exposure at 800 mg Q12H. Based on these data, use in pregnancy is not recommended and women of childbearing potential, should use effective contraception for the duration of treatment and 4 days after the last dose.

Overall, all risks are adequately addressed and communicated in the proposed product labeling.

6.1.2 Benefits

MOV represents a major clinical benefit for both the individual patient and for public health. The treatment benefits of MOV in patients with mild to moderate COVID-19 at risk for progressing to severe illness include:

- A 50% reduction in the risk of hospitalization or death; the benefit of MOV treatment is consistent across subgroups (including age, underlying medical conditions, and viral clades).
- The potential for improvement in patient-reported outcomes for COVID-19 signs and symptoms.
- Oral administration with or without food, a low potential for drug-drug interactions, and no dose adjustments for individuals with renal or hepatic impairment.
- Reduction in SARS-CoV-2 RNA viral load and infectious virus.
- Low risk for development of viral resistance.
- A well tolerated and acceptable safety profile.

6.1.3 Risk-Benefit Assessment

The benefit/risk profile for MOV is highly favorable, supporting use of MOV for the proposed indication. Based on the totality of data, MOV has been shown to be efficacious in significantly reducing hospitalization and mortality in adult patients with mild to moderate COVID-19 who are at risk for progressing to severe COVID-19 and/or hospitalization.

In the pivotal clinical trial (Part 2 of P002), MOV when administered within 5 days of symptom onset was shown to be superior to placebo in preventing hospitalization or death in patients with mild to moderate COVID-19 at risk for progression, with a relative risk reduction of approximately 50% compared with placebo. Benefit was consistently demonstrated across patient risk subgroups and across infection with various viral clades, including variants of concern, such as the Delta variant.

The safety analysis demonstrates that MOV is generally well tolerated in patients with COVID-19 and has a favorable safety profile.

There is a tremendous and urgent unmet medical need for safe and effective oral agents for the treatment of COVID-19, especially in the context of an ongoing pandemic with emergence of SARS-CoV-2 variants of concern. The risk-benefit assessment of MOV to date supports EUA for MOV.

6.2 Contraindications

None

6.3 Use in Specific Population

6.3.1 Pregnancy

There are no clinical data for the use of MOV in pregnancy. Based on animal studies, MOV may cause fetal harm. Administration of MOV to pregnant women is not recommended, and WOCBP should use effective contraception during treatment and for 4 days after the last dose.

6.3.2 Nursing Mothers

It is unknown if MOV is secreted in human milk. Breastfeeding is not recommended during treatment and for 4 days after the last dose.

6.3.3 Geriatrics

Clinical data do not indicate a difference in the safety profile of MOV in participants ≥65 years of age when compared with participants <65 years. Based on PopPK modeling, PK in patients ≥65 years of age is similar to PK in younger patients. No dose adjustment based on age is recommended.

6.3.4 Pediatrics

Safety and effectiveness of MOV for the treatment of COVID-19 have not been evaluated in patients younger than 18 years of age. Bone and cartilage toxicity was observed in the long bones (femur, tibia) of rapidly growing rats dosed with MOV for 3 months at ≥500 mg/kg/day (5.4 times the NHC exposure in humans at the RHD; see section 5.1.3.3.5). The clinical significance of this finding for the pediatric population is unknown.

6.3.5 Hepatic Impairment

Although the effect of hepatic impairment on MOV has not been evaluated clinically, based on preclinical data, hepatic elimination is not expected to be a major route of NHC elimination. Therefore, hepatic impairment is not expected to have a significant effect on NHC elimination. No dose adjustment for any degree of hepatic impairment is recommended.

6.3.6 Renal Impairment

Patients on dialysis or who have eGFR less than 30 mL/min/1.73m^2 were excluded from clinical studies. In a PopPK analysis of those enrolled in clinical studies with eGFR ≥3 mL/min/1.73m^2, there was no difference in NHC PK in patients with mild or moderate renal impairment. Renal elimination does not contribute significantly to elimination of MOV or NHC (<10% of dose was excreted renally) nor is NHC eliminated via metabolic enzyme mediated pathways which can be impacted by severe renal impairment. Therefore, severe renal impairment and ESRD are not expected to have a significant effect on NHC elimination. Based on this, no dose adjustment for any degree of renal impairment is recommended.

7 CHEMISTRY, MANUFACTURING, AND CONTROLS

The Applicant plans to utilize a cross-reference to the IND 147,734 as the mechanism for providing CMC information in the EUA application. The Applicant has manufactured all existing supplies intended for an EUA within the boundaries of the IND.

8 MANUFACTURING SITE/CGMP STATUS

The IND will be updated to specify all sites where drug substance and drug product are manufactured, packaged, or tested for use under EUA. All facilities fully comply with cGMP requirements. [Table 84]-[Table 86] show sites that are intended to be included in the EUA application.

Table 84: EUA Drug Substance Manufacturing (M) and Testing (T) Sites

[redacted]	M	T	[redacted]
[redacted]	X	N/A	[redacted]
[redacted]	X	X	[redacted]
[redacted]	X	X	[redacted]
[redacted]	X	X	[redacted]
[redacted]	N/A	X	[redacted]
[redacted]	N/A	X	[redacted]

C Confidential

[redacted]	M	T	[redacted]
[redacted]	N/A	X	[redacted]
[redacted]	N/A	X	[redacted]
[redacted]	X	X	[redacted]
[redacted]	X	X	[redacted]
[redacted]	X	X	[redacted]
[redacted]	N/A	X	[redacted]

C Confidential

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Table 86: EUA Drug Product Manufacturing (M), Testing (T) and Packaging (P) Sites

[redacted]	M	T	P	[redacted]
[redacted]	X	X	N/A	[redacted]
[redacted]	N/A	X	N/A	[redacted]
[redacted]	N/A	X	N/A	[redacted]
[redacted]	N/A	N/A	X	[redacted]
[redacted]	X	X	N/A	[redacted]
[redacted]	X	X	X	[redacted]

[redacted]	M	T	P	[redacted]
[redacted]	N/A	X	N/A	[redacted]
[redacted]	N/A	N/A	X	[redacted]

9 FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS

[redacted]

10 FACT SHEET FOR PATIENTS AND CAREGIVERS

[redacted]

11 PROGRAM SCHEMA

[redacted]

12 INSTRUCTIONS FOR USE

[redacted]

[redacted]

13 ADVERSE EVENT MONITORING AND MEDICATION ERROR MONITORING

[redacted]

14 LABELING

[redacted]

15 RECORD KEEPING, REPORTING AND RECORD ACCESS BY FDA

[redacted]

16 REFERENCES

[Ref. 4.3: 05JF05] Agostini ML, Pruijssers AJ, Chappell JD, Gribble J, Lu X, Andres EL, et al. Small-molecule antiviral beta-D-N(4)-hydroxycytidine inhibits a proofreading-intact coronavirus with a high genetic barrier to resistance. J Virol. 2019 Dec;93(24):e01348-19.

[Ref. 4.3: 05JF0B] Sticher ZM, Lu G, Mitchell DG, Marlow J, Moellering L, Bluemling GR, et al. Analysis of the potential for N(4)-hydroxycytidine to inhibit mitochondrial replication and function. Antimicrob Agents Chemother. 2020 Feb;64(2):e01719-19.

[Ref. 4.3: 05JF0D] Toots M, Yoon JJ, Cox RM, Hart M, Sticher ZM, Makhsous N, et al. Characterization of orally efficacious influenza drug with high resistance barrier in ferrets and human airway epithelia. Sci Transl Med. 2019 Oct 23;11:eaax5866.

[Ref. 4.3: 05JF0F] Urakova N, Kuznetsova V, Crossman DK, Sokratian A, Guthrie DB, Kolykhalov AA, et al. Beta-D-N(4)-hydroxycytidine is a potent anti-alphavirus compound that induces a high level of mutations in the viral genome. J Virol. 2018 Feb;92(3):e01965-17.

[Ref. 4.3: 05JF0G] Yoon JJ, Toots M, Lee S, Lee ME, Ludeke B, Luczo JM, et al. Orally efficacious broad-spectrum ribonucleoside analog inhibitor of influenza and respiratory syncytial viruses. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Aug;62(8):e00766-18.

[Ref. 4.3: 05JRRY] Schroeder JW, Randall JR, Hirst WG, O'Donnell ME, Simmons LA. Mutagenic cost of ribonucleotides in bacterial DNA. PNAS. 2017 Oct 31;114(44):11733-8. Erratum in: PNAS. 2017 Dec 12;114(50):E10848.

[Ref. 4.3: 05JRSC] Williams JS, Lujan SA, Kunkel TA. Processing ribonucleotides incorporated during eukaryotic DNA replication. Nat Rev Mol Cell Biol. 2016 Jun;17:350-63.

[Ref. 4.3: 05K5RM] Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. mBio. 2018;9:e00221-18. doi: 10.1128/mBio.00221-18.

[Ref. 4.3: 05K8L0] Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, Graham RL, Pruijssers AJ, Agostini ML, et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. Sci Transl Med. 2020;12, eabb5883. doi: 10.1126/scitranslmed.abb5883.

[Ref. 4.3: 05N24Z] Hinton DM. Bamlanivumab Emergency Use Authorization (EUA) 2020 Nov 9. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration (FDA); 2020 Nov 9. 8 p.

[Ref. 4.3: 05NDX9] Hinton DM (Chief Scientist, Food and Drug Administration, Silver Spring, MD). Response to: Kim Y (Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY). 2020 Nov 21. 8 p. Casirivimab-imdevimab EUA 21 Nov 2020.

[Ref. 4.3: 05NK2R] Zoetis T, Tassinari M, Bagi C, Walthall K, Hurtt ME. Species comparison of postnatal bone growth and development. Birth Defects Research (Part B). 2003;68:86-110.

[Ref. 4.3: 05NRF7] Cox RM, Wolf JD, and Plemper RK. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. Nat Microbiol (2020). https://doi.org/10.1038/s41564-020-00835-2.

[Ref. 4.3: 05Q3MZ] Ito S, Kawamura T, Inada M, Inoue Y, Hirao Y, Koga T, et al. Physiologically based pharmacokinetic modelling of the three-step metabolism of pyrimidine using C-uracil as an in vivo probe. Br J Clin Pharmacol. 2005;60(6):584-93.

[Ref. 4.3: 05Q5RY] Weinreich, D.M., REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med 2021;384:238-51.

[Ref. 4.3: 05Q5X8] Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA. In press 2021.

[Ref. 4.3: 05QYJY] European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment: SARS-CoV-2 - increased circulation of variants of concern and vaccine rollout in the EU/EEA, 14th update. Stockholm (Sweden): European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2021 Feb 15.

[Ref. 4.3: 05QZJH] Connolly GP, Duley JA. Uridine and its nucleotides: biological actions, therapeutic potentials. Trends Pharmacol Sci. 1999 May;20:218-25.

[Ref. 4.3: 05R0GM] Hinton DM (Chief Scientist, Food and Drug Administration, Silver Spring, MD). Letter to: C. Phillips (Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN). 2021 Feb 25. 10 p. Emergency Use Authorization 094.

[Ref. 4.3: 05R0PD] Boswell-Casteel RC, Hays FA. Equilibrative nucleoside transporters - a review [manuscript]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2017 Jan 2;36(1):7-30.

[Ref. 4.3: 05R0PK] Pastor-Anglada M, Perez-Torras S. Who is who in adenosine transport. Front Pharmacol. 2018 Jun 14;9:627.

[Ref. 4.3: 05R0PT] Young JD, Yao SYM, Baldwin JM, Cass CE, Baldwin SA. The human concentrative and equilibrative nucleoside transporter families, SLC28 and SLC29. Mol Aspects Med. 2013;34:529-47.

[Ref. 4.3: 05R3LW] Rosenke K, Hansen F, Schwarz B, Feldmann F, Haddock E, Rosenke R, et al. Orally delivered MK-4482 inhibits SARS-CoV-2 replication in the Syrian hamster model. Preprint. Res Sq. 2020;rs.3.rs-86289. Published 2020 Oct 8. doi:10.21203/rs.3.rs-86289/v1.

[Ref. 4.3: 05R3M7] Szemiel AM, Merits A, Orton RJ, Maclean O, Pinto RM, Wickenhagen A, et al. In vitro evaluation of remdesivir resistance reveals genome plasticity of SARS-CoV-2. bioRxiv 2021.02.01.429199; doi: https://doi.org/10.1101/2021.02.01.429199.

[Ref. 4.3: 05R3M8] Wahl A, Gralinski LE, Johnson CE et al. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. Nature (2021). https://doi.org/10.1038/s41586-021-03312-w.

[Ref. 4.3: 05R7QV] Elhajouhi A, Vaskova D, Downing R, Dertinger SD, Martus H. Induction of in vivo Pig-a gene mutation but not micronuclei by 5-(2-chloroethyl)-2′-deoxyuridine, an antiviral pyrimidine nucleoside analogue. Mutagenesis. 2018;(33):343-350.

[Ref. 4.3: 05R8C8] Suter W, Plappert-Helbig U, Glowienke S, Poetter-Locher F, Staedtler F, Racine R, et al. Induction of gene mutations by 5-(2-chloroethyl)-2'-deoxyuridine (CEDU), an antiviral pyrimidine nucleoside analogue. Mutat Res. 2004(568): 195-209.

[Ref. 4.3: 05RB64] Gollapudi BB, Lynch AM, Heflich RH, Dertinger SD, Dobrovolsky VN, Froetschl R, et al. The in vivo Pig-a assay: A report of the International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT) Workgroup. Mutat Res. 2015;(783):23-35.

[Ref. 4.3: 06CBPM] Krompholz N, Krischkowski C, Reichmann D, Garbe-Schonberg D, Mendel RR, Bittner F, et al. The mitochondrial Amidoxime Reducing Component (mARC) is involved in detoxification of N-hydroxylated base analogues. Chem Res Toxicol. 2012;25:2443-50.

[Ref. 4.3: 06CX3L] Ryan KA, Bewley KR, Fotheringham SA, Slack GS, Brown P, Hall Y, et al. Dose-dependent response to infection with SARS-CoV-2 in the ferret model and evidence of protective immunity. Nat Commun. 2021;12:81.

[Ref. 4.3: 06CYGC] Zhou S, Hill CS, Sarkar S, Tse LV, Woodburn BMD, Schinazi RF, et al. β-D-N4-hydroxycytidine (NHC) Inhibits SARS-CoV-2 Through Lethal Mutagenesis But Is Also Mutagenic To Mammalian Cells. J Infect Dis. 2021 (Preprint 7-MAY-2021); https://doi.org/10.1093/infdis/jiab247

[Ref. 4.3: 06DRQH] European Centre for Disease Prevention and Control. Implications for the EU/EEA on the spread of the SARS CoV 2 delta (B.1.617.2) variant of concern. Stockholm (Sweden): European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2021 Jun 23. 17 p.

[Ref. 4.3: 06DRQR] Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: technical briefing 15. London (England): Public Health England; 2021 Jun 11. 77 p.

[Ref. 4.3: 06FDKT] He X, Quan S, Xu M, Rodriguez S, Goh SL, Wei J, et al. Generation of SARS-CoV-2 reporter replicon for high-throughput antiviral screening and testing. PNAS Apr 2021, 118 (15) e2025866118; DOI: 10.1073/pnas.2025866118.

[Ref. 4.3: 06FGX5] Abdelnabi R, Foo CS, De Jonghe S, Maes P, Weynand B, Neyts J. Molnupiravir inhibits the replication of the emerging SARS-CoV-2 variants of concern (VoCs) in a hamster infection model. (Accepted Manuscript) J Infectious Diseases, 2021;jiab361, https://doi.org/10.1093/infdis/jiab361.

[Ref. 4.3: 06FJ2W] Hinton DM (Chief Scientist, Food and Drug Administration, Silver Spring, MD). Letter to: D. Thambipillai (Hoffmann-La Roche, Ltd., South San Francisco, CA). 2021 Jun 24. 8 p. Emergency use authorization 099.

[Ref. 4.3: 06FP3F] Martinot M, Jary A, Fafi-Kremer S, Leducq V, Delagreverie H, Garnier M, Pacanowski J, Mekinian A et al. Remdesivir failure with SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA-polymerase mutation in a B-cell immunodeficient patient with protracted Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Sep 28]. Clin Infect Dis. 2020;ciaa1474. doi:10.1093/cid/ciaa1474.

[Ref. 4.3: 06FP3Q] Szemiel AM, Merits A, Orton RJ, MacLean O, Pinto RM, Wickenhagen A, et al. In vitro evolution of remdesivir resistance reveals genome plasticity of SARS-CoV-2. (Preprint) bioRxiv 2021.02.01.429199; doi: https://doi.org/10.1101/2021.02.01.429199.

[Ref. 4.3: 06FRN8] Iketani S, Forouhar F, Liu H, Hong SJ, Lin FY, Nair MS, et al. Lead compounds for the development of SARS-CoV-2 3CL protease inhibitors. Nat Commun. 2021 Apr 1;12(1):2016.

[Ref. 4.3: 06FRNB] Liu L, Wang P, Nair MS, Yu J, Rapp M, Wang Q, et al. Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. Nature. 2020 Aug;584(7821):450-456.

[Ref. 4.3: 06FT2G] Eastmond DA, Hartwig A, Anderson D, Anwar WA, Cimino MC, Dobrev I, et al. Mutagenicity testing for chemical risk assessment: update of the WHO/IPCS Harmonized Scheme. Mutagenesis. 2009;(24):341-349.

[Ref. 4.3: 06FXL6] Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Washington (DC): Department of Health and Human Services (HHS). Delta variant: what we know about the science; [updated 2021 Aug 19; cited 2021 Aug 21]; [about 8 screens]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/delta-variant.html.

[Ref. 4.3: 06FXL8] European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. Stockholm (Sweden): European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); c2021. SARS-COV-2 Delta variant now dominant in much of the European region and efforts must be reinforced to prevent transmission, warn WHO/Europe and ECDC [press release]. 2021 Jul 23 [cited 2021 Aug 21]; 3 p. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/sars-cov-2-delta-variant-now-dominant-european-region.

[Ref. 4.3: 06FXLB] Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. Nature. 2021 Aug 12;596:276-80. Additional material; 15 p.

[Ref. 4.3: 06FXLG] Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness [correspondence]. Lancet. 2021 Jun 26;397:2461-2.

[Ref. 4.3: 06FXLK] World Health Organization. COVID-19 weekly epidemiological update. Geneva (Switzerland): World Health Organization (WHO); 2021. 16 p.

[Ref. 4.3: 06FZ2V] Lloyd EC, Gandhi TN, Petty LA. Monoclonal antibodies for COVID-19. JAMA. 2021 Mar 9;325(10):1015.

[Ref. 4.3: 06FZ2W] Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, de la Torre I, Winthrop K, Gottlieb RL. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. Nat Rev Immunol. 2021 Jun;21:382-93.

[Ref. 4.3: 06FZN7] BIOPHARMACEUTICS MODELING AND SIMULATION REPORT

DISSOLUTION SAFE SPACE ASSESSMENT OF MOLNUPIRAVIR AND NHC PHARMACOKINETICS AND ABSORPTION USING PBBM

(MK-4482) CAPSULES FROM THREE MANUFACTURING SITES AND ORAL SOLUTIONS

[Ref. 4.3: 06G2JD] Johns Hopkins Corona Virus Resource Center [Internet]. Baltimore, MD: Johns Hopkins University and Medicine (JHUM); c2021. Covid-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU); [cited 2021 Aug 27]; [about 3 screens]. Available from: https://coronavirus.jhu.edu/map.html.

[Ref. 4.3: 06G338] Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, Dienemann C, Kokic G, Hillen HS, et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. Nat Struct Mol Biol. 2021 Aug 11.

[Ref. 4.3: 06G33J] Gordon CJ, Tchesnokov EP, Schinazi RF, Götte M. Molnupiravir promotes SARS-CoV-2 mutagenesis via the RNA template. J Biol Chem. 2021 Jul;297(1):100770.

治験依頼者： Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A. (MSD) ただし、日本における治験依頼者は MSD 株式会社とする。

治験薬名： MK-4482（EIDD-2801）
化学名： N4-HYDROXY-5′-O-(2-METHYLPROPANOYL)CYTIDINE
一般名： Molnupiravir
商品名： NA

治験薬概要書
第[redacted]版

発行日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
前　版：第[redacted]版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

[redacted]

翻訳版作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

目次

頁
表一覧 6
図一覧 10
略号及び用語の定義 12
改訂箇所の一覧表 16
1　要約 21
2　序文 27
2.1　開発の根拠 27
2.1.1　MOV の概要 27
2.1.2　コロナウイルス 27
3　物理的・化学的及び製剤学的性質並びに製剤組成 30
3.1　化学的性質 30
3.2　物理化学的性質 31
3.3　製剤組成 31
3.4　包装 31
3.5　貯蔵方法 31
4　非臨床試験成績 32
4.1　非臨床薬理試験 32
4.1.1　効力を裏付ける試験 32
4.1.1.1　In vitro 薬理試験 32
4.1.1.1.1　NHC の抗ウイルス作用 32
4.1.1.1.2　レムデシビル耐性コロナウイルス（マウス肝炎ウイルス及び SARS-CoV-1）に対する抗ウイルス作用 37
4.1.1.1.3　種々の臓器及び動物種由来細胞に対する細胞培養系での NHC の細胞傷害性 38
4.1.1.1.4　ミトコンドリア毒性の評価 39
4.1.1.1.5　ヒト骨髄系及び赤芽球系コロニー形成細胞に対する MOV の影響（PD006） 39
4.1.1.2　In vivo 薬理試験 39
4.1.1.2.1　ヒト肺組織移植マウスでの SARS-CoV-2に対する MOV の予防及び治療効果 39
4.1.1.2.2　フェレット感染モデルでの SARS-CoV-2に対する抗ウイルス作用 40
4.1.1.2.3　シリアンハムスター感染モデルでの SARS-CoV-2のウイルス RNA 及びウイルス感染価 43
4.1.1.2.4　SARS-CoV-1及び MERS-CoV 43

4.1.1.2.5　インフルエンザウイルス 44
4.1.1.2.6　ベネズエラウマ脳炎ウイルス 45
4.1.1.2.7　エボラウイルス 45
4.1.2　副次的薬理試験 45
4.1.3　安全性薬理試験 46
4.1.3.1　ラットに経口投与した際の神経薬理学的評価（TT #[redacted]-7812） 47
4.1.3.2　MOV の hERG 電流に及ぼす影響（TT #[redacted]-7807） 48
4.1.3.3　NHC の HEK-293細胞に発現させた hERG 電流に及ぼす影響（TT #[redacted]-9400） 48
4.1.3.4　テレメトリーを装着した覚醒下ビーグルに経口投与した際の心血管機能評価 （TT #[redacted]-7811） 48
4.1.3.5　テレメトリーを装着した覚醒下ビーグルに経口投与した際の心血管機能評価 （TT #[redacted]-5603） 48
4.1.3.6　覚醒下ラットに経口投与した際の肺機能評価（TT #[redacted]-7813） 49
4.1.4　薬力学的薬物相互作用試験 49
4.1.4.1　抗ウイルス作用に及ぼす薬物の併用の影響 49
4.2　非臨床薬物動態試験 50
4.2.1　分析法 51
4.2.2　薬物動態試験 51
4.2.2.1　ヒトでの予測（薬物動態、薬力学、臨床用量） 51
4.2.2.2　吸収及びバイオアベイラビリティ 51
4.2.2.2.1　In vitro 52
4.2.2.2.2　ラット 52
4.2.2.2.3　イヌ 52
4.2.2.3　分布、血漿蛋白結合及び血球移行性 53
4.2.2.3.1　血漿蛋白結合 53
4.2.2.3.2　組織分布 53
4.2.2.4　代謝 54
4.2.2.4.1　In vitro 代謝 54
4.2.2.4.2　In vivo 代謝 58
4.2.2.5　排泄及びマスバランス 59
4.2.3　薬物間相互作用試験 59
4.2.3.1　体内動態に関連する代謝酵素及びトランスポーター 59
4.2.3.2　代謝酵素及びトランスポーターの阻害 60
4.2.3.2.1　CYP の阻害 60
4.2.3.2.2　トランスポーターの阻害 60
4.2.3.3　代謝酵素及びトランスポーターの誘導 61

4.2.3.3.1　CYP の誘導 61
4.3　毒性及びトキシコキネティクス 61
4.3.1　毒性試験の概要 61
4.3.2　単回投与毒性試験 65
4.3.3　反復投与毒性試験 66
4.3.3.1　NHC のマウスの7日間経口投与用量設定試験（最大耐量検討試験を含む）（TT #[redacted]-7850） 66
4.3.3.2　rasH2野生型マウスの28日間経口投与毒性試験（TT #[redacted]-9037） 66
4.3.3.3　ラットの7日間経口投与用量設定試験（最大耐量検討試験を含む）（TT #[redacted]-7825） 68
4.3.3.4　ラットの28日間経口投与毒性試験（14日間回復性試験を含む）（TT #[redacted]-7814） 71
4.3.3.5　ラットの3ヵ月間経口投与毒性試験（14日間回復性試験を含む）（TT #[redacted]-1014） 72
4.3.3.6　イヌの7日間経口投与用量設定試験（最大耐量検討試験を含む）（TT #[redacted]-7826） 77
4.3.3.7　イヌの28日間経口投与毒試験（28日間回復性試験を含む）（TT #[redacted]-7815） 78
4.3.4　遺伝毒性試験 81
4.3.4.1　NHC の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 非適用試験）（TT #[redacted]-7851） 81
4.3.4.2　細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 適用試験）（TT #[redacted]-7810） 82
4.3.4.3　TK6細胞を用いた in vitro 小核試験（TT #[redacted]-7806） 83
4.3.4.4　ラットを用いた in vivo 小核試験（TT #[redacted]-7816） 83
4.3.4.5　ラットを用いた in vivo Pig-a 突然変異試験（TT #[redacted]-7808） 84
4.3.4.6　Fischer 344 Big Blue® トランスジェニックラットを用いた *cII* 遺伝子座における in vivo 突然変異試験（TT #[redacted]-9025） 86
4.3.4.7　その他：独立した外部試験機関からの遺伝毒性データ 87
4.3.5　がん原性試験 88
4.3.6　生殖発生毒性試験 88
4.3.6.1　雌ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（TT #[redacted]-9000） 88
4.3.6.2　雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（TT #[redacted]-9012） 89
4.3.6.3　ラットの胚・胎児発生に関する予備試験（TT #[redacted]-7054） 91
4.3.6.4　ラットの胚・胎児発生に関する評価試験（TT #[redacted]-7000） 93
4.3.6.5　ウサギの胚・胎児発生に関する予備試験（TT #[redacted]-7064） 95
4.3.6.6　ウサギの胚・胎児発生に関する評価試験（TT #[redacted]-7010） 97

4.3.7　局所刺激性試験 99
4.3.8　その他の毒性試験 99
4.3.8.1　抗原性試験／免疫原性試験 99
4.3.8.2　免疫毒性試験 100
4.3.8.3　その他の試験 100
4.3.8.3.1　光毒性 100
4.3.8.3.1.1　MOV 及び NHC の光反応性評価（TT #[redacted]-7814） 100
4.3.8.3.2　rasH2野生型マウスの7日間経口投与 TK 試験（TT #[redacted]-9011） 100
4.3.8.3.3　SD ラット及び Fischer 344ラットの探索的5日間経口投与 TK 試験（TT #[redacted]-1015） 101
4.3.8.3.4　非妊娠ウサギの探索的14日間経口投与忍容性及び TK 試験（TT #[redacted]-7043） 104
4.3.8.3.5　Fischer 344ラットの7日間経口投与用量設定試験（TT #[redacted]-9027） 106
4.3.8.3.6　Fischer 344 Big Blue®トランスジェニックラットを用いた *cII* 遺伝子座における in vivo 突然変異試験（生前検査部分のみ）（TT #[redacted]-9047） 106
4.3.8.3.7　アカゲザルの7日間経口投与忍容性試験（TT #[redacted]-7817） 107
4.3.9　非臨床試験でのリスク評価 108
4.3.9.1　試験動物種の根拠 108
4.3.9.2　動物とヒトにおける全身曝露量 109
4.3.9.3　非臨床試験でのリスク評価及び毒性データのまとめ 111
5　臨床試験成績 115
5.1　完了及び実施中の臨床試験 120
5.1.1　完了した臨床試験 120
5.1.2　実施中の臨床試験 120
5.1.2.1　MK-4482-005試験 120
5.1.2.2　MK-4482-006試験 121
5.1.2.3　MK-4482-007試験 121
5.1.2.4　MK-4482-001試験 122
5.1.2.5　MK-4482-002試験 122
5.2　臨床薬物動態試験 122
5.2.1　健康成人における用量漸増単回及び反復投与試験 122
5.2.2　COVID-19の入院患者及び非入院患者での薬物動態 134
5.2.3　薬物動態と薬力学の関係の評価（MK-4482-001試験及び MK-4482-002試験） 134
5.2.3.1　ウイルス学的評価項目の曝露-反応関係 135
5.2.3.2　有効性評価項目の曝露-反応関係 138
5.2.3.3　安全性評価項目の曝露-反応関係 139
5.3　有効性 139

5.3.1　入院患者 139
5.3.2　非入院患者 140
5.4　安全性 141
5.4.1　健康成人における用量漸増単回及び反復投与試験 142
5.4.2　入院患者 142
5.4.3　非入院患者 146
5.5　製造販売後の使用経験 149
5.6　臨床データのまとめ 149
5.6.1　臨床薬理試験のまとめ 149
5.6.2　有効性のまとめ 149
5.6.3　安全性のまとめ 150
6　考察及び治験責任医師へのガイダンス 151
6.1　用法・用量 154
6.2　好ましくない作用 154
6.2.1　副作用 154
6.2.2　使用上の注意 155
6.2.3　過量投与 155
7　付録 156
7.1　非臨床試験の概要 156
7.2　重篤な副作用の予測性を評価するための安全性参照情報 156
8　引用文献 157

表一覧

頁

表 1　MOV の物理化学的性質 31
表 2　細胞株及び初代ヒト気管支／気管上皮細胞での SARS-CoV-2、SARS-CoV-1 及び MERS-CoV に対する NHC の抗ウイルス作用 33
表 3　各種感受性細胞株での SARS-CoV-2に対する NHC の抗ウイルス作用 34
表 4　細胞株及び初代ヒト気管支／気管上皮細胞での A 型及び B 型インフルエンザウイルスに対する NHC の抗ウイルス作用 36
表 5　Vero 細胞株でのトガウイルスに対する NHC の抗ウイルス作用 37
表 6　Vero 細胞株でのエボラウイルスに対する NHC の抗ウイルス作用 37
表 7　哺乳類細胞株に対する NHC の細胞傷害性（CC_{50}値） 38
表 8　MOV の安全性薬理試験（ICH S7A 及び7B の推奨事項に対応） 47
表 9　SARS-CoV-2感染細胞培養系での抗ウイルス作用及び細胞傷害性に及ぼす薬物の併用の影響 50
表 10　NHC の血漿蛋白に対する非結合型分率 53
表 11　各用量でのフェレットの脳及び肺中 NHC 及び NHC-TP 濃度 54
表 12　血漿及び肝ミクロソームにおける MOV の代謝安定性 55
表 13　NHC の血漿、全血並びに肝臓及び小腸ミクロソームにおける代謝安定性 55
表 14　組織培養細胞における NHC と MOV の取込み及び NHC-TP への変換 56
表 15　NHC の初代細胞への取込みと NHC-TP への同化 57
表 16　添加化合物除去（洗浄）後の各初代細胞における NHC 及び NHC-TP の代謝安定性 58
表 17　BDC ラット及び無処置イヌに[^{14}C]MOV を経口投与した際の放射能の排泄率 59
表 18　MOV の毒性試験一覧 62
表 19　試験デザイン-毒性評価及び TK 評価（TT #[redacted]-9037） 67
表 20　マウスに MOV を経口投与した際の投与28日の血漿中 MOV の TK パラメータ （TT #[redacted]-9037） 68
表 21　ラットに MOV を単回経口投与した際の血漿中 NHC の TK パラメータ（TT #[redacted]-7825） 70
表 22　ラットに MOV を7日間経口投与した際の血漿中 NHC の TK パラメータ（TT #[redacted]-7825） 70
表 23　ラットに MOV を経口投与した際の血漿中 MOV の TK パラメータ（TT #[redacted]-7814） 71
表 24　ラットに MOV を経口投与した際の血漿中 NHC の TK パラメータ（TT #[redacted]-7814） 72

表 25　ラットに MOV を経口投与した際の投与2週の血漿中 MOV の TK パラメータ （TT #[redacted]-1014） 74
表 26　ラットに MOV を経口投与した際の投与2週の血漿中 NHC の TK パラメータ （TT #[redacted]-1014） 74
表 27　ラットに MOV を経口投与した際の投与13週の血漿中 MOV の TK パラメータ （TT #[redacted]-1014） 75
表 28　ラットに MOV を経口投与した際の投与13週の血漿中 NHC の TK パラメータ （TT #[redacted]-1014） 75
表 29　イヌに MOV を単回経口投与した際の血漿中 NHC 及び MOV の TK パラメータ （TT #[redacted]-7826） 78
表 30　イヌに MOV を反復経口投与した際の血漿中 NHC 及び MOV の血漿中 TK パラメータ （TT #[redacted]-7826） 78
表 31　イヌに MOV を経口投与した際の血漿中 MOV の TK パラメータ（TT #[redacted]-7815） 80
表 32　イヌに MOV を経口投与した際の血漿中 NHC の TK パラメータ（TT #[redacted]-7815） 80
表 33　細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 非適用）における析出物及び細菌の生育阻害 （TT #[redacted]-7851） 81
表 34　ラットを用いた in vivo 小核試験の試験デザイン（TT #[redacted]-7816） 83
表 35　ラットを用いた in vivo Pig-a 突然変異試験の試験デザイン（TT #[redacted]-7808） 84
表 36　雌ラットに MOV を経口投与した際の投与15日の血漿中 NHC の TK パラメータ （TT #[redacted]-9000） 89
表 37　雄ラットに MOV を経口投与した際の投与15日の血漿中 NHC の TK パラメータ （TT #[redacted]-9012） 90
表 38　妊娠ラットに MOV を経口投与した際の妊娠15日の血漿中 MOV の TK パラメータ （TT #[redacted]-7054） 92
表 39　妊娠ラットに MOV を経口投与した際の妊娠15日の血漿中 NHC の TK パラメータ （TT #[redacted]-7054） 93
表 40　妊娠ラットに MOV を経口投与した際の妊娠15日の血漿中 NHC の TK パラメータ（TT #[redacted]-7000） 95
表 41　妊娠ウサギに MOV を経口投与した際の妊娠15日の血漿中 MOV の TK パラメータ（TT #[redacted]-7064） 97
表 42　妊娠ウサギに MOV を経口投与した際の妊娠15日の血漿中 NHC の TK パラメータ（TT #[redacted]-7010） 99
表 43　マウスに MOV を経口投与した際の投与7日の血漿中 NHC の TK パラメータ （TT #[redacted]-9011） 101
表 44　SD ラット又は Fischer 344ラットに MOV を経口投与した際の投与5日の血

漿中 MOV の TK パラメータ（TT #[redacted]-1015）.....102
表 45　SD ラット又は Fischer 344ラットに MOV を経口投与した際の投与5日の血漿中 NHC の TK パラメータ（TT #[redacted]-1015）.....103
表 46　非妊娠ウサギに MOV を経口投与した際の投与7日の血漿中 MOV の TK パラメータ （TT #[redacted]-7043）.....105
表 47　非妊娠ウサギに MOV を経口投与した際の投与7日の血漿中 NHC の TK パラメータ （TT #[redacted]-7043）.....105
表 48　アカゲザルに MOV を150 mg/kg/日の用量で経口投与した際の血漿中 NHC の TK パラメータ（雌雄各3例の平均値）（TT #[redacted]-7817）.....107
表 49　アカゲザルに MOV を300 mg/kg/日の用量で経口投与した際の血漿中 NHC の TK パラメータ（雌雄各3例の平均値）（TT #[redacted]-7817）.....108
表 50　アカゲザルに MOV を500 mg/kg/日の用量で経口投与した際の血漿中 NHC の TK パラメータ（雌雄各3例の平均値）（TT #[redacted]-7817）.....108
表 51　NHC の全身曝露比.....110
表 52　臨床試験の概要.....116
表 53　健康成人被験者に MOV 50、100、200、400、600、800 mg（ボトル入り粉末）を単回経口投与した際の NHC の薬物動態パラメータの要約（EIDD-2801-1001試験、パート1）.....124
表 54　健康成人被験者に MOV 1,200 mg 及び1,600 mg（カプセル）を単回経口投与した際の NHC の薬物動態パラメータの要約（MK-4482-004試験、パート1）.....125
表 55　健康成人被験者に MOV 200 mg を空腹時及び食後に単回経口投与した際の NHC の薬物動態パラメータの要約（EIDD-2801-1001試験、パート2）.....127
表 56　健康成人被験者に MOV 50、100、200、300、400、600及び800 mg を12時間間隔で反復経口投与した際の Day 1の NHC の薬物動態パラメータの要約（EIDD-2801-1001試験、パート3）.....130
表 57　健康成人被験者に MOV 50、100、200、300、400、600及び800 mg を12時間間隔で反復経口投与した際の Day 6の NHC の薬物動態パラメータの要約（MK-4482-004試験、パート3）.....131
表 58　Day 29までの死亡又は入院率 （Modified Intent-To-Treat 集団、MK-4482-002試験の中間解析2）.....141
表 59　投与期間及び14日間の追跡調査期間中の有害事象（All Participants as Treated 集団、MK-4482-001試験の中間解析2）.....144
表 60　投与期間及び14日間の追跡調査期間中の有害事象（いずれかの投与群で4例以上に発現） （All Participants as Treated 集団、MK-4482-001試験の中間解析2）.....145
表 61　投与期間及び14日間の追跡調査期間中の有害事象（All Participants as Treated

集団、MK-4482-002試験の中間解析2）.....147
表 62　投与期間及び14日間の追跡調査期間中の有害事象（いずれかの投与群で4例以上に発現）　（All Participants as Treated 集団、MK-4482-002試験の中間解析2）.....148

図一覧

頁

図 1　Vero 及び Calu-3細胞株での SARS-CoV-2及び MERS-CoV に対する NHC の抗ウイルス作用 35
図 2　ヒト気道上皮細胞での SARS-CoV-2に対する NHC の抗ウイルス作用 36
図 3　コロナウイルスのレムデシビル耐性変異及び NHC に対する感受性 38
図 4　In vivo での SARS-CoV-2感染に対する MOV の予防及び治療効果 40
図 5　フェレット感染モデルでの SARS-CoV-2に対する MOV の経口投与による効果 41
図 6　フェレット感染モデルでの SARS-CoV-2の接触伝播に対する MOV の経口投与による防御効果 42
図 7　シリアンハムスター感染モデルでの SARS-CoV-2のウイルスの排出量、並びに組織でのウイルス量及び感染価 43
図 8　インフルエンザ［A/California/07/2009（H1N1）］感染フェレットモデルでの MOV の抗ウイルス作用 45
図 9　フェレット脳及び肺における NHC 及び NHC-TP の組織内分布 54
図 10　MOV の in vivo Pig-a 突然変異試験結果の概要（TT #[redacted]-7808） 85
図 11　MOV の Fischer 344 Big Blue® トランスジェニックラットを用いた *cII* 遺伝子座における 突然変異試験結果の概要（TT #[redacted]-9025） 87
図 12　健康成人被験者に MOV 50、100、200、400、600、800、1,200及び1,600 mg を 単回経口投与した際の NHC の平均血漿中濃度推移 （EIDD-2801-1001試験、パート1） 126
図 13　健康成人被験者に MOV 200 mg を空腹時及び食後に単回経口投与した際の NHC の平均血漿中濃度推移 （EIDD-2801-1001試験、パート2） 128
図 14　健康成人被験者に MOV 50、100、200、300、400、600及び800 mg を 12時間間隔で反復経口投与した際の NHC の平均血漿中濃度推移 （EIDD-2801-1001試験、パート3、Day 1） 132
図 15　健康成人被験者に MOV 50、100、200、300、400、600及び800 mg を 12時間間隔で5.5日間反復経口投与した際の NHC の平均血漿中濃度推移 （MK-4482-004試験、パート3、Day 6） 133
図 16　ベースラインとの比較で1万塩基あたり9塩基を超える突然変異が発生する割合の 実測値及びロジスティック回帰モデルに基づく曝露-反応関係の推定値 （MK-4482-001/MK-4482-002試験） 136
図 17　Day 5のウイルス量のベースラインからの変化についての用量-反応関係の推定値 （モデルにより得られた中央値及び90%信頼区間） 137
図 18　Day 29にウイルス量が陰性化する割合の実測値及び ロジスティック回帰モ

デルに基づく曝露-反応関係の推定値　（MK-4482-001/MK-4482-002試験）　.....138
図 19　MK-4482-002試験で症状発現が無作為割付け前5日以内であった被験者における、 入院に至る割合の実測値及びロジスティック回帰モデルに基づく曝露-反応関係の推定値　（傾きの p 値：0.098）　.....139

略号及び用語の定義

注：被験者、患者又は試験参加者の用語は同義であり、言換え可能である。

略号	定義	
3TC	Lamivudine	ラミブジン
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
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}12hr}$	Area under the concentration-time curve from time 0 to 12 hours	投与後0時間から12時間までのAUC
$AUC_{0\text{-}24hr}$	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours	投与後0時間から24時間までのAUC
$AUC_{0\text{-}\tau}$	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to end of dosing interval	投与後0時間から投与間隔までのAUC
$AUC_{0\text{-}last}$	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to the last measurable point	投与後0時間から最終測定可能時点までの AUC
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the curve from zero to infinity	投与後0時間から無限大時間までの AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BDC	Bile duct-cannulated	胆管カニューレ処置
BID	Twice a day	1日2回
CC_{50}	Half-maximal cytotoxicity concentration	50%細胞傷害濃度
cDNA	Complementary deoxyribonucleic acid	相補的 DNA
CHKV	Chikungunya virus	チクングニアウイルス
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
CNT	Concentrative nucleoside transporter	濃縮型ヌクレオシドトランスポーター
CO_2	Carbon dioxide	二酸化炭素
CoV	Coronavirus	コロナウイルス
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
COX-2	Cyclooxygenase 2	シクロオキシゲナーゼ2
CTP	Cytidine 5'-triphosphate	シチジン5'-三リン酸
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EBOV	Ebola virus	エボラウイルス
ECI	Event of clinical interest	注目すべき事象
EC_{50}	Half-maximal effective concentration	50%有効濃度

略号及び用語の定義（続き）

略号	定義	
EEEV	Eastern equine encephalitis virus	東部ウマ脳炎ウイルス
EIDD	Emory institute for drug development	－
ENT	Equilibrative nucleoside transporter	受動拡散型ヌクレオシドトランスポーター
ENU	*N* ethyl-*N*-nitrosourea	*N*-エチル-*N*-ニトロソ尿素
EU	European Union	欧州連合
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EUA	Emergency Use Authorization	緊急使用許可
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
$Fe_{0\text{-}24hr}$	Percentage of the dose administered recovered in urine over the time interval 0 to 24 hours postdose	投与後24時間までの尿中排泄率
FTC	Emtricitabine	エムトリシタビン
GFP	Green fluorescent protein	緑色蛍光蛋白質
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HAE	Human airway epithelium	ヒト気道上皮
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓
hBTEC	Human bronchial tracheal epithelial cells	ヒト気管支／気管上皮細胞
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
IAV	Influenza A virus	A 型インフルエンザウイルス
IBV	Influenza B virus	B 型インフルエンザウイルス
IC_{50}	Half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonization	医薬品規制調和国際会議
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
K_2EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid dipotassium	エチレンジアミン四酢酸二カリウム
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィ・タンデム型質量分析
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
MATE	Multidrug and Toxin Extrusion Protein	－
MDCK	Madin-Darby Canine Kidney	イヌ腎臓尿細管上皮由来
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MERS	Middle east respiratory syndrome	中東呼吸器症候群
MERS-CoV	MERS-associated coronavirus	MERS 関連コロナウイルス
MHV	Mouse hepatitis virus	マウス肝炎ウイルス

略号及び用語の定義（続き）

略号	定義	
MOI	Multiplicity of infection	感染多重度
MOV	Molnupiravir (MK-4482, EIDD-2801)	Molnupiravir（MK-4482、EIDD-2801）
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP2	Multidrug resistance-associated protein 2	多剤耐性関連蛋白2
MTFR	Median time to resolve fever	発熱改善までの時間の中央値
NHC	*N*-hydroxycytidine	*N*-ヒドロキシシチジン
NHC-TP	*N*-hydroxycytidine 5'-triphosphate	*N*-ヒドロキシシチジン5'-三リン酸
[redacted]	[redacted]	[redacted]
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
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
P_{app}	Apparent permeability	見かけの透過速度
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
pfu	Plaque-forming unit	プラーク形成単位
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
pINN	Proposed international nonproprietary name	－
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
QC	Quality control	品質管理
RdRp	RNA-dependent RNA polymerase	RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
ROS	Reactive oxygen species	活性酸素種
RSV	Respiratory syncytial virus	RS ウイルス
RT-PCR	Reverse-transcriptase polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SaO2	Saturation of arterial blood oxygen	動脈血酸素飽和度
SARS	Severe acute respiratory syndrome	重症急性呼吸器症候群
SARS-CoV-1	SARS-associated coronavirus-1	SARS 関連コロナウイルス1
SARS-CoV-2	SARS-associated coronavirus-2	SARS 関連コロナウイルス2
SD	Sprague-Dawley	－
SI	Selectivity index	選択係数
$t_{1/2}$	Half-life	半減期
$TCID_{50}$	50% tissue culture infectious dose	50%組織培養感染量
TK	Toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
T_{max}	Time of maximum concentration	最高濃度到達時間
TP	Triphosphate	三リン酸
TSSO	Time since symptom onset	症状発現後の経過期間

略号及び用語の定義（続き）

略号	定義	
ULOQ	Upper limit of quantitation	定量上限
USA	United States of America	米国
UTP	Uridine 5'-triphosphate	ウリジン5'-三リン酸
VEEV	Venezuelan equine encephalitis virus	ベネズエラウマ脳炎ウイルス
WH	Wistar Han	－
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WT	Wild type	野生型
ZIKV	Zika virus	ジカウイルス

改訂箇所の一覧表

章番号	章タイトル	追加・変更内容
全体		[redacted]
1	要約	[redacted]
2.1.2	コロナウイルス	[redacted]
3.2	物理化学的性質	[redacted]
4.1.1.1.1	NHC での抗ウイルス作用	[redacted]
4.1.1.1.3	種々の臓器及び動物種由来細胞に対する細胞培養系での NHC の細胞傷害性	[redacted]
4.1.1.1.5	ヒト骨髄系及び赤芽球系コロニー形成細胞に対する MOV の影響（PD006）	[redacted]
4.1.1.2.1	ヒト肺組織移植マウスでの SARS-CoV-2に対する MOV の予防及び治療効果	[redacted]
4.1.1.2.2	フェレット感染モデルでの SARS-CoV-2に対する抗ウイルス作用	[redacted]

改訂箇所の一覧表（続き）

章番号	章タイトル	追加・変更内容
4.1.1.2.3	シリアンハムスター感染モデルでの SARS-CoV-2のウイルス RNA 及びウイルス感染価	[redacted]
4.1.1.2.5	インフルエンザウイルス	[redacted]
4.1.2	副次的薬理試験	[redacted]
4.1.3	安全性薬理試験	[redacted]
4.1.3.3	NHC の HEK-293細胞に発現させた hERG 電流に及ぼす影響（TT #[redacted]-9400）	[redacted]
4.1.3.5	テレメトリーを装着した覚醒下ビーグルに経口投与した際の心血管機能評価（TT #[redacted]-5603）	[redacted]
4.2	非臨床薬物動態試験	[redacted]
4.2.1	分析法	[redacted]
4.2.2.1	ヒトでの予測（薬物動態、薬力学、臨床用量）	[redacted]
4.2.2.2	吸収及びバイオアベイラビリティ	[redacted]
4.2.2.2.1	In vitro	[redacted]
4.2.2.2.2	ラット	[redacted]
4.2.2.4.1	In vitro 代謝	[redacted]
4.2.2.4.2	In vivo 代謝	[redacted]
4.2.2.5	排泄及びマスバランス	[redacted]

改訂箇所の一覧表（続き）

章番号	章タイトル	追加・変更内容
4.2.3.1	体内動態に関連する代謝酵素及びトランスポーター	[redacted]
4.2.3.2.1	CYP の阻害	[redacted]
4.2.3.2.2	トランスポーターの阻害	[redacted]
4.2.3.3.1	CYP の誘導	[redacted]
4.3.1	毒性試験の概要	[redacted]
4.3.3	反復投与毒性試験	[redacted]
4.3.3.1	NHC のマウスの7日間経口投与用量設定試験（最大耐量検討試験を含む）（TT #[redacted]-7850）	[redacted]
4.3.3.2	rasH2野生型マウスの28日間経口投与毒性試験（TT #[redacted]-9037）	[redacted]
4.3.3.3	ラットの7日間経口投与用量設定試験（最大耐量検討試験を含む）（TT #[redacted]-7825）	[redacted]
4.3.3.4	ラットの28日間経口投与毒性試験（14日間回復性試験を含む）（TT #[redacted]-7814）	[redacted]

改訂箇所の一覧表（続き）

章番号	章タイトル	追加・変更内容
4.3.3.5	ラットの3ヵ月間経口投与毒性試験（14日間回復性試験を含む）（TT #[redacted]-1014）	[redacted]
4.3.3.6	イヌの7日間経口投与用量設定試験（最大耐量検討試験を含む）（TT #[redacted]-7826）	[redacted]
4.3.3.7	イヌの28日間経口投与毒試験（28日間回復性試験を含む）（TT #[redacted]-7815）	[redacted]
4.3.4	遺伝毒性試験	[redacted]
4.3.4.5	ラットを用いた in vivo Pig-a 突然変異試験（TT #[redacted]-7808）	[redacted]
4.3.4.6	Fischer 344 Big Blue® トランスジェニックラットを用いた *cII* 遺伝子座における in vivo 突然変異試験（TT #[redacted]-9025）	[redacted]
4.3.6	生殖発生毒性試験	[redacted]
4.3.8.2	免疫毒性試験	[redacted]
4.3.8.3	その他の試験	[redacted]

改訂箇所の一覧表（続き）

章番号	章タイトル	追加・変更内容
4.3.9	非臨床試験でのリスク評価	[redacted]
5	臨床試験成績	[redacted]
5.1	完了及び実施中の臨床試験	[redacted]
5.2	臨床薬物動態試験	[redacted]
5.3	有効性	[redacted]
5.4	安全性	[redacted]
5.6	臨床データのまとめ	[redacted]
6	考察及び治験責任医師へのガイダンス	[redacted]
6.1	用法・用量	[redacted]
6.2	好ましくない作用	[redacted]

1　要約

MK-4482［molnupiravir（MOV）、旧 EIDD-2801］は、COVID-19患者の治療薬及び COVID-19の予防薬として開発を進めている。

背景及び作用機序：

MOV は、リボヌクレオシドアナログであり広域スペクトルを有する抗ウイルス薬である *N*-ヒドロキシシチジン（NHC、旧 EIDD-1931）の5'-イソ酪酸エステル化プロドラッグである。MOV は吸収の過程でエステラーゼにより加水分解され、NHC として全身循環に移行する。NHC は細胞内に取り込まれた後、三リン酸化体（NHC-TP、旧 EIDD-2061）にリン酸化され、ウイルスにエラーカタストロフを誘導することにより複製を阻害する。MOV は病原性コロナウイルス（MERS-CoV、SARS-CoV-1、SARS-CoV-2等）、インフルエンザウイルス（季節性、パンデミック及び鳥インフルエンザ亜型）、RSV、アルファウイルス属（EEEV、VEEV、CHKV 等）、フィロウイルス（EBOV 等）、ZIKV 等の RNA 型ウイルスである各種病原性ウイルスの複製を阻害する。また、コロナウイルス、インフルエンザウイルス、RSV、VEEV、CHKV 及び EBOV による感染動物モデルで抗ウイルス作用が確認されている。

薬理試験：

MOV の SARS-CoV-2及び他の RNA ウイルスに対する抗ウイルス作用を、in vitro、並びにウイルス感染マウス、モルモット、ハムスター及びフェレットモデルを用いた薬理試験で確認した。In vitro では、MOV はコロナウイルスである SARS-CoV-2、SARS-CoV-1及び MERS-CoV を含む各種ウイルスに対して、広域スペクトルを有する抗ウイルス作用を示した。細胞培養系で、NHC はレムデシビルに低感受性を誘導する変異を持つコロナウイルスに対して抗ウイルス作用を示した。また、MOV は SARS-CoV-2、SARS-CoV-1、MERS-CoV 及びインフルエンザ感染動物モデルで抗ウイルス作用を示した。MOV（500 mg/kg）をヒト肺組織移植マウスに、ヒト肺組織に直接接種する12時間前、又は24時間若しくは48時間後より、及びその後は1日2回投与することにより、摘出した肺組織での SARS-CoV-2の感染性ウイルス量が有意に減少した。フェレットモデルでは、MOV の投与により感染フェレットでの鼻腔分泌物中の SARS-CoV-2のウイルス感染価が低下し、感染源動物と接触動物とを長時間同居させたにもかかわらず、非薬物投与接触動物へのウイルスの直接伝播が完全に抑制された。シリアンハムスターを用いた SARS-CoV-2の感染及び疾患モデルで MOV を予防及び治療投与することにより、感染数日後の肺でのウイルス RNA 及び感染性ウイルス量が低下した。NHC を CEM 及び HepG2細胞に長期間（14日間）曝露しても、ミトコンドリアに対して毒性及び機能不全をもたらさなかった。MOV 及び NHC は、いずれも臨床上問題となるオフターゲット作用を示さなかった。SARS-CoV-2に対する NHC の in vitro での抗ウイルス作用は、3TC、アバカビル、FTC、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、ソフォスブビル又はテノホビルとの2剤併用により影響を受けなかった。

非臨床薬物動態：

非臨床試験データから、非臨床試験で使用した動物種における経口投与後の MOV の体内動態には、吸収又は肝初回通過時にプロドラッグの速やかな加水分解により、NHC のバイオアベイラビリティが高くなるという特徴がある。NHC はその後、ヌクレオシドトランスポーターを介して循環血中から細胞内に速やかに取り込まれ、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。その後、NHC-TP の細胞内濃度及び半減期は、ピリミジンキナーゼによる生成と脱リン酸化酵素の活性のバランスによって決まる［1］。In vitro データに基づくと、NHC の主要な消失経路はウリジン又はシチジンへの変換であり、次いでそれらが内因性ヌクレオチドとともに体内に滞留する（非臨床排泄試験では組織中に[^{14}C]MOV 由来の放射能が組織中に残留した）。MOV から NHC への加水分解は、豊富に存在するエステラーゼによるものと考えられることに加え、NHC の取込み及び NHC-TP への変換には、ピリミジンヌクレオチドの調節において重要な、細胞に存在するトランスポーター及びリン酸化酵素が関与することを考慮すると、他の薬物が組織中の NHC-TP の曝露量に影響を及ぼす可能性は低い。NHC はシチジンに類似する（水酸基1つの違い）ことから、ヌクレオシドトランスポーター及びリン酸化酵素により認識され、細胞内へ取込まれた後、リン酸化酵素によって活性体である NHC-TP に変換されるが、このことは、in vitro で検討したいずれの薬物代謝酵素及びトランスポーターに対しても MOV 及び NHC による阻害作用又は誘導作用が認められないことと矛盾するものでもなく、MOV 及び NHC は併用薬との間で薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

安全性薬理試験及び毒性試験：

MOV の安全性薬理及び毒性を、標準的な一連の in vitro 及び in vivo 安全性薬理試験、in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験（細菌を用いた復帰突然変異試験、in vitro 及び in vivo 小核試験、in vivo Pig-a 突然変異試験並びに Big Blue® トランスジェニックラットを用いた in vivo 突然変異試験）、マウス、ラット及びイヌを用いた用量設定試験、反復投与毒性試験（ラットを用いた3ヵ月間投与までの試験並びに rasH2野生型マウス及びイヌを用いた1ヵ月間投与試験）、雌雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、並びにラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験で評価した。

確立された安全性薬理モデルにおいて、MOV は中枢神経系、心血管系及び呼吸系の機能に影響を及ぼさなかった。

遺伝毒性及び変異原性についての総合評価では、哺乳動物の in vivo において MOV に遺伝毒性及び変異原性はないことが示された。細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）では、代謝活性化系の有無にかかわらず、MOV 及び NHC に変異原性が認められた。しかし、2つの異なる in vivo のげっ歯類変異原性モデル（げっ歯類の Pig-a 突然変異試験及び Big Blue® トランスジェニックラットの *cII* 遺伝子座における突然変異試験）において、MOV での突然変異頻度は未処置の対照動物で観察された背景データの突然変異頻度と差異がなかった。これらの動物モデルは、in vivo における薬物の突然変異誘発能を定量化し、ヒトにおける変異原性のリスクを評価するための頑

健なツールである。加えて、in vitro 小核試験（代謝活性化系の存在下及び非存在下）及び in vivo ラット小核試験において、MOV は染色体異常の誘発に対して陰性であった。遺伝毒性試験の成績を総合すると、MOV の臨床使用における遺伝毒性リスクは低い。

反復投与毒性試験で特定された毒性の標的臓器は、イヌでは骨髄のみ、ラットでは骨及び軟骨のみであった。骨髄毒性（汎血球減少を伴う）は、イヌの1ヵ月間投与毒性試験で17 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量75.6 μM·hr の0.4倍に相当）以上の用量で認められた。骨髄の毒性変化は用量依存的であり、すべての造血系細胞に影響がみられ、その結果として血液学的検査において、投与7日に比較的軽度の変化が、投与を継続した投与14ー21日後に重度の変化に増悪したものの、回復性が認められた。第 I 相及び第 II 相臨床試験において、MOV 800 mg を12時間間隔で5.5日間反復投与しても、血液学的検査項目に意義がある変化は認められなかった。加えて、rasH2野生型マウスの1ヵ月間投与毒性試験（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の19倍相当まで投与）及びラットの3ヵ月間投与毒性試験（雌及び雄の曝露量はヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量のそれぞれ9.3及び15倍相当まで投与）に、骨髄／血液毒性は認められなかった。

骨及び軟骨の毒性は、ラットの3ヵ月間経口投与毒性試験のみで、長骨（大腿骨及び脛骨）に、雄では500 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の5.4倍に相当）以上、雌では1,000 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の9.3倍に相当）の投与で認められた。これらの所見は、骨端軟骨成長板の厚さの増大による骨形成の低下であり、1,000 mg/kg/日群の雄で骨幹端骨梁の種々の程度の減少及び同群の雌雄で関節軟骨の肥厚が認められた。500 mg/kg/日群の雄にも関節軟骨のごく軽度の肥厚が認められた。以下の点を考慮すると、これらの骨及び軟骨の所見は成人に対して重大なリスクを示すものではない。1) 3ヵ月間投与毒性試験では、急速に成長しているラット（試験開始時5～6週齢であり、試験期間中に体重が約2倍に増加した）を用いて実施したが、成人の成熟した骨格には骨端軟骨成長板はもはや存在していない。2) ラットで認められた骨及び軟骨の所見は3ヵ月間投与後のみにみられ、同様の変化はラットに最高500 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の雌及び雄でそれぞれ4.2及び7.8倍に相当）を1ヵ月間投与、イヌに最高50 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の1.6倍に相当）を14日間投与、rasH2野生型マウスに最高2,000 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の19倍に相当）を1ヵ月間投与しても認められなかった。ラットの3ヵ月間毒性試験でのみ認められたその他の軟骨の所見として、雄の500 mg/kg/日以上の投与で気管軟骨の軟骨細胞の細胞質にごく軽度から軽度の変化が認められた。この変化は、変性又は炎症性変化を伴うものではなく、軟骨の全体構造又は完全性に影響を及ぼすものではなく、気道の大きさ又は直径に影響を及ぼしていないことから、有害な変化ではない。雄の150 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の0.7倍に相当）及び雌の500 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の3.3倍に相当）の投与では骨及び軟骨に変化は認められなかった。

その他の所見として、消化管毒性（ラット及びイヌで摂餌量及び体重の減少、ラットで肉眼的病理所見としての胃の内容物による膨満、イヌで嘔吐、消化管全域の赤色及び／又は暗色巣並び

に粘膜の変色及び肥厚)及び肝毒性を示唆する所見(ラットでALT及びASTの増加､イヌでALT、AST、ALP、総コレステロール及びトリグリセリドの増加）が、7日間投与用量設定試験のラットでは2,000 mg/kg/日及びイヌでは300 mg/kg/日以上の各最大耐量を超える用量でみられた。これらの所見が臨床用量の800 mgを12時間間隔で投与したときのNHCの臨床曝露量より高い曝露量(ヒトに800 mgを12時間間隔で投与したときのNHCの曝露量の雌及び雄ラットでそれぞれ61及び91倍に相当、イヌで19倍に相当）でみられたことを考慮すると、これらの所見の臨床的意義は低いと考えられる。

生殖発生毒性試験において、雌雄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では、最高用量の500 mg/kg/日（ヒトに800 mgを12時間間隔で投与したときのNHCの曝露量の雌及び雄でそれぞれ2.1及び6.1倍に相当）まで、受胎能及び初期胚発生にMOVに関連する影響は認められなかった。器官形成期にMOVを投与した妊娠ラットの試験では、胚致死（着床後死亡）及び催奇形性を含む発生毒性が1,000 mg/kg/日(ヒトに800 mgを12時間間隔で投与したときのNHCの曝露量の7.5倍に相当）で、胎児の成長遅延が500 mg/kg/日（ヒトに800 mgを12時間間隔で投与したときのNHCの曝露量の2.9倍に相当）以上で認められた。250 mg/kg/日（ヒトに800 mgを12時間間隔で投与したときのNHCの曝露量の0.8倍に相当）までの用量では発生毒性は認められなかった。妊娠ウサギの試験では、発生毒性として、750 mg/kg/日（ヒトに800 mgを12時間間隔で投与したときのNHCの曝露量の18倍に相当）で平均胎児体重の減少のみがみられた。400 mg/kg/日（ヒトに800 mgを12時間間隔で投与したときのNHCの曝露量の6.5倍に相当）までの用量では、発生毒性は認められなかった。妊娠可能な女性を臨床試験に組み入れる場合は、治験実施計画書及び該当する規制「ICH M3(R2)：医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス、ICH S5(R3)：医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドラインなど」に従うべきである

総合すると、これらのデータは、MOVの臨床開発の継続を支持するものである。

臨床試験：

MOVは、健康被験者を対象として完了した第Ⅰ相ヒト初回投与試験、並びにCOVID-19患者を対象として現在進行中の5つの臨床試験（第Ⅰ／Ⅱ相試験、2つの前期第Ⅱ相試験及び2つの第Ⅱ／Ⅲ相試験）で評価した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の臨床データを評価した結果、MOVは評価したすべての用量で忍容性が概して良好であり、有害事象又は臨床的に意味のある臨床検査値に用量又はMOV投与による傾向は認められなかった。

健康被験者を対象とした臨床試験の概要

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、完了した、健康成人男性及び女性を対象とした第Ⅰ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回及び反復投与試験から得られたMOVの安全性、忍容性及び薬物動態を以下に要約する。試験完了時点で、130例の健康被験者にプラセボ又はMOV 50～1,600 mgを単回、若しくは50～800 mgを反復投与（12時間間隔で5.5日間）した。このうち、100例にMOVを少なくとも1回投与した。MOVの忍容性は概して良好であった。MOV 800 mgを12

時間間隔で3日間投与した後に発現した発疹のため、1例が投与を中止した。治験担当医師により、本有害事象は軽度で、治験薬との因果関係ありと判定された。重篤な有害事象はなかった。最終投与後3日以降に、MOV 投与群及びプラセボ投与群の少数の患者で基準値上限の3倍以上の血清リパーゼの一過性の上昇が同程度の割合でみられたが、膵炎の臨床症状を伴っていなかった。概して、臨床検査値、バイタルサイン又は心電図の変動に用量又は治験薬投与に応じた臨床的に意味のある傾向はみられなかった。臨床的意味のある血液学的検査結果の異常はみられなかった。

第 I 相ヒト初回投与試験において、MOV 50～1,600 mg を単回投与及び50～800 mg を12時間間隔で5.5日間反復投与した際、プロドラッグである MOV は血漿中に概して検出されなかったが、ヌクレオシド代謝物である NHC が検出された。MOV の投与後約1時間に NHC は最高血漿中濃度に到達した。その後、NHC の血漿中濃度は一相性の消失を示し、$t_{1/2}$は約1時間であった。1,200及び1,600 mg で単回投与、600及び800 mg で反復投与した被験者において、二相性の消失を示した被験者がみられ、NHC の $t_{1/2}$が延長する傾向があり、$t_{1/2}$は1.47～19.1時間であった。低用量では、NHC の血漿中濃度が LLOQ 未満であったため、二相性の消失がみられなかった可能性が高い。NHC の C_{max}及び AUC は、単回及び反復投与で評価した用量範囲でほぼ用量に比例して増加した。MOV を12時間間隔で5.5日間反復投与したとき、NHC の蓄積は認められず、食事は NHC の曝露量に意味のある影響を及ぼさなかった。MOV 50～1,600 mg を単回投与した際の NHC としての投与後24時間までの尿中排泄率（$Fe_{0\text{-}24hr}$）は、50 mg 投与時の0.820%から1,600 mg 投与時の6.70%の範囲であった。

以上まとめると、MOV 50～1,600 mg を単回投与及び50～800 mg を12時間間隔で5.5日間反復投与した際、健康成人被験者の忍容性は良好であった。血漿中 NHC の C_{max}及び AUC は、ほぼ用量に比例して増加し、反復投与した際に NHC の蓄積は認められなかった。

<u>COVID-19患者を対象とした臨床試験の概要</u>

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、臨床開発プログラム全体において COVID-19患者922例がプラセボ又は MOV（最高800 mg まで）の5日間反復投与を受けた。各試験及び得られたデータを5.1項に要約する。入院患者及び非入院患者における MOV の忍容性は概して良好であった。治験実施計画書で規定した有害事象の安全性追跡調査期間中に有害事象、副作用（治験担当医師による判定）、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、投与群間で同程度であり、明らかな用量の影響は認められなかった。臨床検査値の変動に用量又は治験薬投与に応じた臨床的に意味のある傾向はみられなかった。MK-4482-001試験において、死亡に至った有害事象の発現割合は MOV 投与を受けた入院患者（14/218例、6.4%）とプラセボ投与を受けた入院患者（2/75例、2.7%）で、数値的な違いが認められたが、各 MOV 投与群の死亡に至った有害事象の発現割合に明らかな用量の影響は認められなかった。いずれの死亡も治験担当医師により治験薬との関連なしと判定され、大部分が COVID-19の合併症又は二次的な細菌感染に関連していた。これらのデータは5.4.2項で更に考察する。

COVID-19患者を対象とした第Ⅱ相試験のウイルス学的データから、MOV 投与による抗ウイルス効果が示されている。抗ウイルス効果にはウイルス量及び感染性ウイルスの減少、並びに作用

機序（ウイルスのエラーカタストロフの誘導）に伴う、投与後のウイルスRNAにおけるランダム変異の頻度増加も含まれる（5.2.3.1項）。MK-4482-002試験の非入院患者の有効性結果より、MOV投与が感染症の初期段階にある患者だけでなく、COVID-19の重症化リスク因子を有する人にも潜在的ベネフィットをもたらす一貫した傾向が示された。中間解析のデータから、抗ウイルス治療は発症後早期に開始した場合に有益である可能性が最も高いことが示された。入院患者はCOVID-19の疾患後期に無作為化される可能性が高いことから、MK-4482-001試験の第Ⅲ相パート（パート2）は開始しないことに決定した。

2　序文

2.1　開発の根拠

2.1.1　MOV の概要

COVID-19患者の治療薬及び COVID-19の予防薬として MOV の開発を進めている。当初は季節性、流行性及びパンデミック株を含む流行性及び新興（連続変異及び不連続変異）IAV、並びに IBV のすべての亜型による合併症を伴わないインフルエンザの治療薬として、MOV を開発していた。

MOV は、リボヌクレオシドアナログであり広域スペクトルを有する直接作用型抗ウイルス薬である NHC の5'-イソ酪酸エステル化プロドラッグである。MOV は吸収の過程でエステラーゼにより加水分解され、NHC として全身循環に移行する。MOV は SARS-CoV-2及びインフルエンザを含む RNA ウイルスに対する独特の作用機序を有している。細胞内で MOV の活性型であるヌクレオシド5'-三リン酸化体（NHC-TP）がウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ（RdRp）の競合的な代替基質となり、新生 RNA 鎖に取り込まれることによりウイルスゲノムの突然変異の頻度を増加させ、ウイルスのエラーカタストロフを誘導する。取込みの結果、速やかに非増殖性ウイルスが産生される。In vitro での継代培養では、耐性ウイルスの発現が起こりにくいことから、耐性ウイルスが生じるとしても、臨床でのその出現は遅いと予想される。

2.1.2　コロナウイルス

コロナウイルスは、SARS-CoV 及び MERS-CoV を含むエンベロープを有するプラス鎖 RNA ウイルスのファミリーであり、主にヒト及び動物の呼吸器系を標的とする［2］。新規の SARS-CoV-2によって引き起こされる COVID-19は、2019年12月に初めて報告された。患者は未知の微生物による重度の急性肺炎を患い、病原体は、後に分離され新規コロナウイルスの SARS-CoV-2と同定された。COVID-19は致命的な疾患となる可能性があり、世界的に公衆衛生上の大きな懸念事項となった［2］。SARS-CoV-2は世界の200を超える国と地域に急速に広がっている［3］。COVID-19は、2020年3月11日に WHO により世界的なパンデミックと宣言された。感染状況は急速に拡大し、日々最新の疫学情報及び臨床データが得られている。世界的には、2021年3月時点で1億2,000万例以上の SARS-CoV-2感染の確定症例及び270万例を超える COVID-19関連の死亡例が報告されている［4、5］。懸念される SARS-CoV-2の変異株（B.1.1.7、B.1.351又は P1）は、世界の COVID-19症例及び入院の発生率が漸進的に増加していることと関連しており、西欧及び南アフリカでは2020年の後期から、米国では2021年の初期から認められている［6、7］。COVID-19患者の治療に対する高いアンメットニーズがある。

SARS-CoV-2感染患者は、無症状から危篤状態まで多様な臨床症状を呈する可能性がある［8］。SARS-CoV-2に感染した成人は通常、「無症状／前駆症状」、「軽度」、「中等度」、「重度」又は「危篤状態」からなる重症度に分類される［8］。

SARS-CoV-2の真の世界的負担が表面化しつつあり、米国では全症例の約3分の1を30歳未満が占める［9］。米国で公表された報告書では、COVID-19の症例の40%～50%が入院し、入院患者の大多数が入院時に中等度から重度の感染症を有していたことが推定された［10、11、12、13］。成人

のうち、特に60歳以上の高齢者では、COVID-19が重症化するリスクが顕著に増大する［10］。これまでに得られたデータから、COVID-19患者の5%～20%が急性呼吸不全を主な特徴とする危篤状態に進展することが示されている［13、14、15］。この知見を反映した結果として、ベースライン時に重度であった COVID-19入院患者の死亡率は約28%（95%信頼区間：24%～33%）と報告されており、集中治療室への入院を要した患者の死亡率はさらに高かった（50%超）［16、11、17、15、18、19］。

疫学データによると、成人では加齢に伴い、COVID-19の重症化リスクが著しく増加する［20］。COVID-19の負荷は、神経学的合併症（虚血性及び出血性脳卒中など）、凝固亢進状態による血栓性合併症、胃腸障害、皮膚及び眼症状を含む肺外症状にまで及ぶ［21、22、23、24］。COVID-19の罹患経験がある患者の一部では、ベースライン時に軽度から中等度であった患者を含め、COVID-19の急性期から数ヵ月間にわたり症状が遷延化したことが報告されている［25］。イタリアのある観察研究では、COVID-19から回復した患者のうち、87%が最初の COVID-19の発現から平均60.3（標準偏差、13.6）日の間に少なくとも1つの症状、特に疲労及び呼吸困難の持続が報告されている［26］。COVID-19の影響は十分には分かっておらず、COVID-19の経過及び表面化しつつある長期的な後遺症を理解するにはさらなる研究が必要である［27、8］。死亡例の大部分は、高齢又は1つ以上の基礎疾患を有する COVID-19患者で認められる［10、28、20］。

COVID-19の標準治療は急速に進展しており、各国の治療ガイドラインは新たなデータにより更新され続けている［29、30、31、3］。EU では、レムデシビルの静注製剤は、酸素補給を必要とする肺炎を伴う、成人及び体重40 kg 以上の12歳以上の小児の COVID-19治療薬として、2020年7月3日に条件付き製造販売承認された［32］。米国では、レムデシビルは、体重40 kg 以上の12歳以上の COVID-19の入院患者に対して2020年10月22日に承認された。また、体重3.5 kg 以上40 kg 未満の小児の入院患者又は体重3.5 kg 以上の12歳未満の小児の入院患者に対するレムデシビルの EUA が認められている［33］。日本では、レムデシビルは特例承認された［34、35］。2020年9月18日時点で、EMA は、COVID-19の入院患者、成人及び青少年患者（12歳以上、体重40 kg 以上）のうち、酸素療法（酸素補給から人工呼吸まで）を必要とする患者へのデキサメタゾンの使用を承認した［36］。JAK 阻害薬バリシチニブは、酸素補給、侵襲的人工呼吸又は体外式膜型人工肺（ECMO）［37］を必要とする成人及び2歳以上の小児の入院患者の治療における、レムデシビルとの併用での EUA が米国で認められ、現在 EMA による審査が実施されている。COVID-19の入院患者（年齢を問わない）に対する、COVID-19回復期血漿の EUA が米国で認められている［38］。

COVID-19の非入院患者の場合、利用可能な選択肢は少ない。重度の COVID-19又は入院に進行するリスクが高い、成人及び体重40 kg 以上の12歳以上の小児の軽度から中等度の COVID-19に対する、二重抗体治療の casirivimab/imdevimab 及び bamlanivimab/etesevimab の EUA が、米国で認められている［39、40］。2020年11月9日に、モノクローナル抗体の bamlanivimab による単独療法の EUA が発出されたが、bamlanivimab 単独療法に耐性を示す SARS-CoV-2の変異株タイプの数が増加し続けたため、EUA は2021年4月16日に撤回された［41］。EMA のヒト用医薬品委員会は、モノクローナル抗体を含む COVID-19の治療薬候補のデータを対象とする逐次審査を開始している。

依然として SARS-CoV-2に対する経口投与の直接作用型の抗ウイルス薬が必要とされている。

MOV は、SARS-CoV-2に対する in vitro での活性、動物モデルにおけるコロナウイルスに対する有効性、及び耐性ウイルスの発現が起こりにくいことが実証された有望な経口の薬剤候補である。

3　物理的・化学的及び製剤学的性質並びに製剤組成

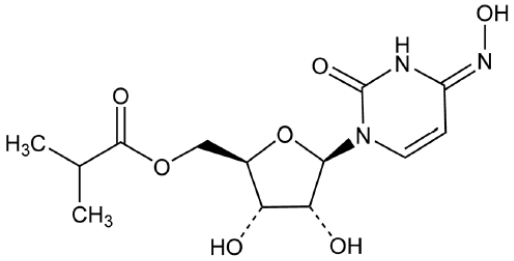
各臨床試験において、治験薬をラベルに記載されている指示に従って保管すること。

3.1　化学的性質

一般名：Molnupiravir

化学構造：

MOV の化学構造



治験成分記号：MK-4482

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

分子式：$C_{13}H_{19}N_3O_7$

分子量：329.31

3.2　物理化学的性質

MOV の物理化学的性質に関する情報を表 1に示す。

表 1　MOV の物理化学的性質

性状	白色の固体
結晶多形	2種類の無水物の結晶形が観察されている
溶解性	酢酸エチル：7 mg/mL [redacted] : [redacted] mg/mL [redacted] : [redacted] mg/mL メタノール：205 mg/mL 水：42 mg/mL
イオン化定数	[redacted]
安定性	化学的に安定である

3.3　製剤組成

臨床試験では、MOV 原薬の含量が0 mg（プラセボ）、[redacted] mg、[redacted] mg、[redacted] mg 及び200 mg のカプセル剤を用いた。本剤は添加剤としてヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムを含み、[redacted]により調製した顆粒をヒプロメロースカプセルに充填したものである。なお、本剤のヒト初回投与試験（EIDD-2801-1001試験；MK-4482-004試験）のパート1で実施した単回投与（50 mg～800 mg）では、MOV 原薬粉末を水に溶解した用時調製の内服液（[redacted] mg/mL）も用いた。

3.4　包装

カプセルを高密度ポリエチレン製のボトルに包装する。

3.5　貯蔵方法

各臨床試験に用いる治験薬は、ラベルに記載されている指示に従って保管すること。

4　非臨床試験成績

4.1　非臨床薬理試験

4.1.1　効力を裏付ける試験

プロドラッグである MOV はエステラーゼにより NHC に加水分解され、全身循環し、細胞内に取り込まれる。NHC は細胞内のキナーゼにより活性型である三リン酸化体（NHC-TP）にリン酸化される［1、42］。NHC-TP は、ウイルス由来 RdRp の競合的な代替基質として作用し、NHC 5'-一リン酸として新生ウイルス RNA に取り込まれる。NHC の N^4-ヒドロキシシトシン塩基は互変異性化能を有するため、NHC-TP はグアノシン又はアデノシンのいずれかと対合することが可能であり、それぞれ CTP 又は UTP と代替可能である［43］。その結果、ウイルス複製の各サイクルに伴ってランダムな突然変異がウイルスゲノムに蓄積する。薬物への曝露により突然変異率が上昇した結果、ウイルスの崩壊が進み［44］、ウイルスの消滅がもたらされる。

NHC のこのエラーカタストロフの誘導の作用機序は、MERS-CoV、VEEV、IAV 等の各種ウイルスで確認されている。NHC の存在下で増殖した場合、ウイルス産生量が数 log 減少し、RNA の突然変異が有意に増加した［45、46、47］。また、VEEV では、NHC の存在下で産生された粒子の感染能が約20%から0.2%未満に低下し、感染性粒子の複製能が有意に低下した［47］。この作用機序により、薬剤耐性変異を有するウイルスの出現頻度が低下する。同様の感染性粒子の低下作用は、コロナウイルス（MERS-CoV、MHV）［45］、並びに A 及び B 型インフルエンザウイルス［46］でも認められている。また、NHC はレムデシビルに耐性のコロナウイルスに対して、細胞培養系で抗ウイルス作用を示した［48、49］［4.1.1.1.2 項］。

4.1.1.1　In vitro 薬理試験

4.1.1.1.1　NHC の抗ウイルス作用

Vero E6、Huh-7、肺上皮細胞である HAE 及び Calu-3、並びに A549-ACE2細胞等の各種系統の細胞で、NHC は SARS-CoV-2（表 2、表 3、図 1、図 2）、SARS-CoV-1（表 2）及び MERS-CoV（表 2、図 1）に対して特異的で濃度依存的なウイルスの増殖抑制作用を示し、そのときの EC_{50}値は μM 又は μM 以下の濃度であった。NHC の抗ウイルス作用は細胞傷害性を示す濃度と相関しておらず、CC_{50}値は用いた最高濃度よりも概して高く、大部分の試験で SI 値は4を超える値であった。

NHC は各種培養細胞株及びヒト気道上皮の分化型類器官モデルで、試験に用いたいずれのインフルエンザウイルス株に対しても特異的な抗ウイルス作用を示し、SI 値は21～>100の範囲であった。NHC は A 型インフルエンザ（季節性及びパンデミック）株、B 型インフルエンザ株、並びに高病原性 H5N1株及び H7N9株に対しても抗ウイルス作用を示した（表 4）。

また、NHC はトガウイルス科のアルファウイルス属（VEEV、EEEV 及び CHKV）（表 5）、並びにエボラウイルス（表 6）に対して特異的な抗ウイルス作用を示した。

表 2　細胞株及び初代ヒト気管支／気管上皮細胞での SARS-CoV-2、SARS-CoV-1 及び MERS-CoV に対する NHC の抗ウイルス作用

ウイルス	株	細胞株	EC_{50}値（μM）	CC_{50}値（μM）	SI 値	引用文献
SARS-CoV-2	2019-nCoV/USA-WA1/2020；GenBank Ac. No: MN985325.1	Calu-3 2B4†	0 08	>10	>125	Sheahan et al. 2020［50］
		Vero E6	0 30	>10	>33	
SARS-CoV-1	Urbani	Vero76	<0 4	144	>360	[redacted]
SARS-CoV-1	SARS-CoV-GFP‡	HAE-3D§	<1	>100	>100	PD001（EIDD 報告書25.038）
SARS-CoV-1	SARS-CoV-GFP‡	HAE	0 14	>100	>714	Sheahan et al. 2020［50］
MERS-CoV	MERS-nLUC‖	Calu-3 2B4†	0 15	>10	>67	Sheahan et al. 2020［50］
MERS-CoV	GenBankAc No: JX869059¶	DBT-9	0 56	>200	>357	Agostini et al. 2019［45］
MERS-CoV	ヒトβ-CoV C、Novel 2912	Vero E6	<0 8	20	>25	[redacted]

CC_{50}：50%細胞傷害濃度、cDNA：相補的 DNA、DBT：マウス星細胞腫遅発性脳腫瘍細胞、EC_{50}：50%有効濃度、GFP：緑色蛍光蛋白質、HAE：ヒト気道上皮、MERS-CoV：中東呼吸器症候群関連コロナウイルス、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、[redacted] SARS-CoV-1：重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス1、SI：選択係数

†：ヒト肺上皮細胞株
‡：緑色蛍光蛋白質発現 SARS-CoV-1
§：ヒト気道上皮類器官モデル
‖：ナノルシフェラーゼ発現 MERS-CoV
¶：cDNA 由来株

表 3 各種感受性細胞株での SARS-CoV-2 に対する NHC の抗ウイルス作用

試験施設	細胞株	EC_{50}値（μM）	CC_{50}値（μM）	SI 値
[redacted]	Vero E6†	1.44	>30	>20.8
		2.03	>30	>14.8
		1.23	>30	>24.4
		0.97	>20	>20.6
[redacted]	Huh-7‡	2.08	>40.34	>19.4
		2.25	>40.34	>17.9
[redacted]	A549-ACE2§	0.691	ND	ND
		0.672	ND	ND
[redacted]	A549-ACE2‖	2.66	>36	>15.5
		2.03	>36	>17.7
		2.16	>10	>4.62
		28.98††、‡‡	>36	>1.24
		1.44	>36	>25.0
	VeroE6-TMPRESS2¶	0.32	ND	ND
		0.94	4.62	4.91
		1.08††	19.3	17.9
		1.14	>10	>8.77
		0.49	4.39	8.96
[redacted]	Vero E6§§	0.78	>100	>130

ACE2：アンギオテンシン変換酵素2、CC_{50}：50%細胞傷害濃度、EC_{50}：50%有効濃度、ND：算出せず、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、SARS-CoV-2：重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス2、SI：選択係数、TMPRSS2：膜貫通型セリンプロテアーゼ2

†：試験には Vero E6細胞及び SARS-CoV-2（USA_WA1/2020株）を用いた。

‡：試験には Huh-7細胞及び SARS-CoV-2（hCoV-229E 株）を用いた。

§：試験には A549-ACE2細胞及び N-luciferase-derived SARS-CoV-2（USA_WA1/2020株）を用いた。

‖：試験には A549-ACE2細胞及び2019-nCoV/USA_WA1/2020株の逆遺伝的変異株である mNeonGreen SARS-CoV-2（icSARS-CoV-2-mNG 株）を用いた。

¶：試験には VeroE6-TMPRSS2細胞及び2019-nCoV/USA_WA1/2020株の逆遺伝的変異株である mNeonGreen SARS-CoV-2（icSARS-CoV-2-mNG 株）を用いた。

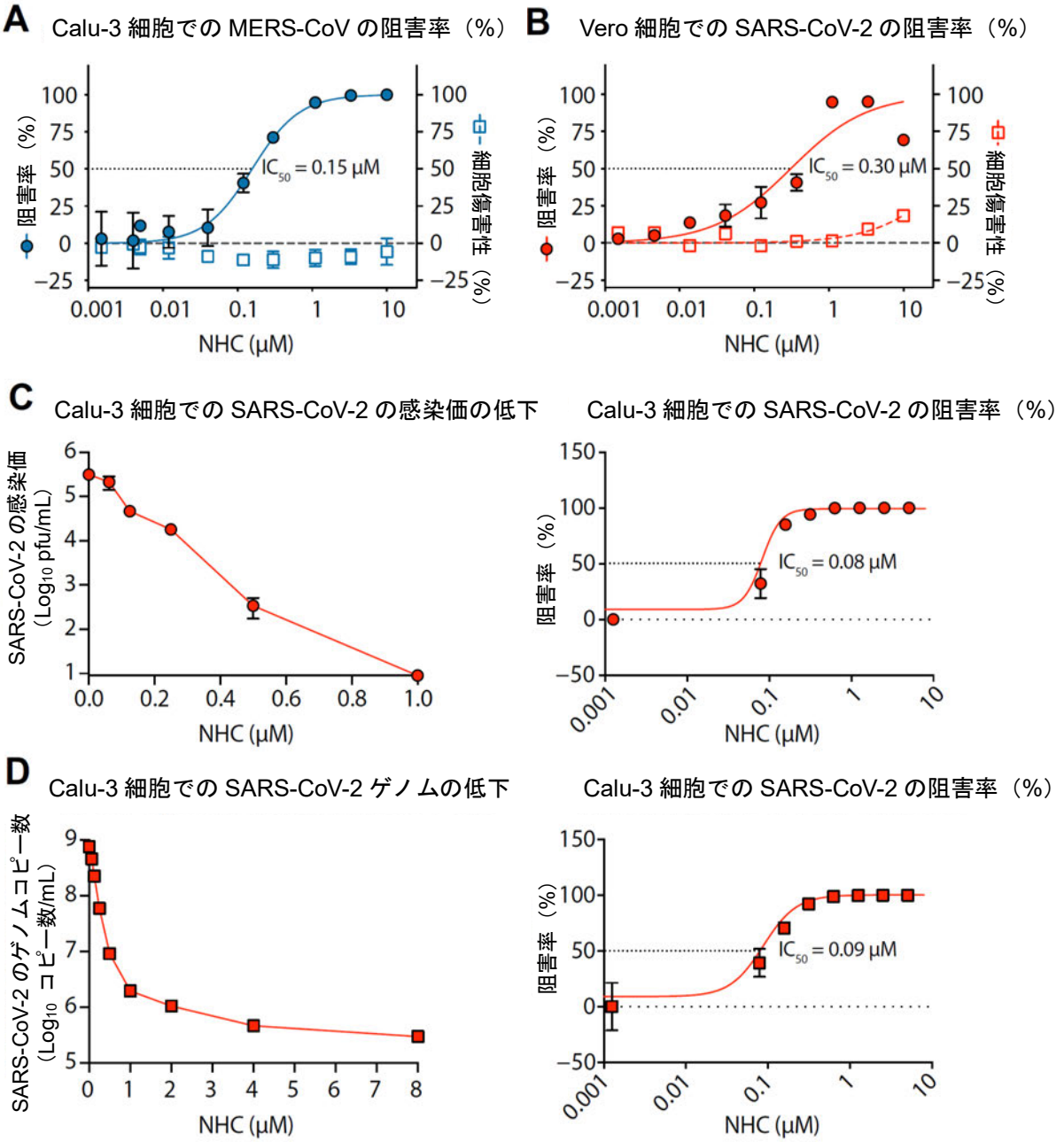
††：試験には384ウエルのプレートを用いた。

‡‡：この試験では、約2.6 μM で変曲点を示す。報告した EC_{50}値は最大有効濃度が低いため、10倍にシフトしている可能性がある。

§§：試験には Vero E6細胞及び SARS-CoV-2（USA-WA1/2020株）を用いた。

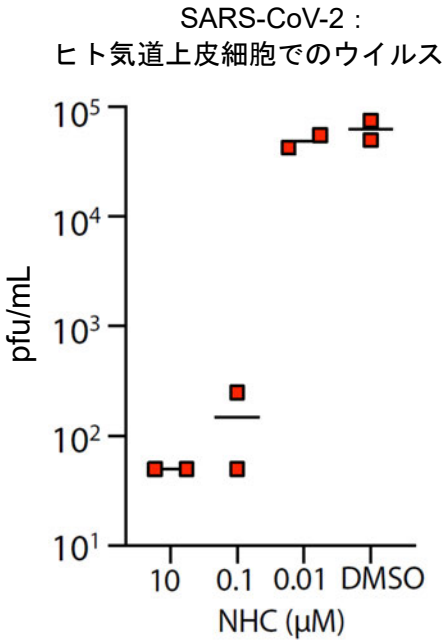
PD007及び PD008の成績を変更して示した。

図 1　Vero 及び Calu-3 細胞株での SARS-CoV-2 及び MERS-CoV に対する NHC の抗ウイルス作用



IC_{50}：50%阻害濃度、MERS-CoV：中東呼吸器症候群関連コロナウイルス、MOI：感染多重度、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、pfu：プラーク形成単位、SARS-CoV-2：重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス2
Vero 及び Calu-3細胞での MERS-CoV 及び SARS-CoV-2に対する NHC の抗ウイルス作用及び細胞傷害性。細胞の生存率を CellTiter-Glo 法により測定した。**パネル A**：ナノルシフェラーゼ発現 MERS-CoV（MERS-nLuc 株）を MOI = 0.08で感染させ（n = 3）、被験薬物存在下で48時間培養したときの Calu-3細胞での MERS-CoV の増殖に対する阻害率及び細胞傷害性。MERS-CoV の増殖をルシフェラーゼの発現により測定した。**パネル B**：Vero 細胞に SARS-CoV-2の臨床分離株（2019-nCoV/USA-WA1/2020株）を MOI = 0.05で感染させ（n = 2）、種々の濃度の被験薬物存在下で48時間培養後、CellTiter-Glo 法による細胞の生存率により SARS-CoV-2の増殖を測定し、細胞傷害性を、非感染細胞を同様に培養して測定した。**パネル C**：MOI = 0.1で30分間感染させ（n = 3）、被験薬物存在下で72時間培養したときの Calu-3細胞での SARS-CoV-2の感染価の低下（**左図**）及び阻害率（**右図**）。SARS-CoV-2の感染価をプラーク法により測定した。**パネル D**：パネル C の試験での培養上清からウイルス RNA を単離したときの、SARS-CoV-2のゲノム RNA の低下（**左図**）及び阻害率（**右図**）。ゲノムコピー数を逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法を用いて測定した。いずれのパネルでも、各点は平均値を、エラーバーは標準偏差を示す。
Sheahan et al. 2020［50］の Fig. 1を変更して示した。

図 2　ヒト気道上皮細胞での SARS-CoV-2 に対する NHC の抗ウイルス作用



DMSO：ジメチルスルホキシド、MOI：感染多重度、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、pfu：プラーク形成単位、SARS-CoV-2：重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス2
ヒト気道上皮細胞に SARS-CoV-2の臨床分離株を MOI = 0.5で2時間感染させ（n = 2）、種々の濃度の被験薬物存在下で48時間培養した。上清中のウイルス感染価をプラーク法により測定した。水平線は平均値を、各点は各ウエルの感染価を示す。媒体対照には DMSO を添加した。
Sheahan et al. 2020［50］の Fig. 2のパネル A を変更して示した。

表 4　細胞株及び初代ヒト気管支／気管上皮細胞での A 型及び B 型インフルエンザウイルスに対する NHC の抗ウイルス作用

ウイルス	株	細胞株	EC_{50}値（μM）	CC_{50}値（μM）	SI 値	引用文献
IAV H1N1	Ca/07/2009	MDCK	1.24	68	55	[redacted]
IAV H1N1	WSN/33	MDCK	1.1	299.8	275	Yoon et al. 2018［51］
IAV H1N1	WSN/33	初代 hBTEC	5.4	-	-	Yoon et al. 2018［51］
IAV H3N2	Perth/16/2009	MDCK	0.88	52	59	[redacted]
IAV H3N2	Ohio/sw-10-132/2010	MDCK	3.2	299.8	95	Yoon et al. 2018［51］
IAV H5N1	Duck/MN/1525/81	MDCK	1.28	27	21	[redacted]
IAV H5N1	Vietnam/1203/2004	MDCK	0.14	299.8	2143	Yoon et al. 2018［51］
IAV H7N9	Anhui/1/2013	MDCK	0.13	299.8	2308	Yoon et al. 2018［51］
IBV	Florida/4/2006	MDCK	<0.4	76	>190	[redacted]
IBV	Brisbane/60/08	MDCK	0.006	299.8	50000	Yoon et al. 2018［51］
IAV H1N1	Ca/07/2009	HAE-3D†	0.08	137	1713	Toots et al. 2019［46］
IAV H3N2	Wisconsin/67/2005	HAE-3D†	0.08	137	1713	Toots et al. 2019［46］
IBV	Brisbane/60/08	HAE-3D†	0.06	137	2283	Toots et al. 2019［46］

CC_{50}：50%細胞傷害濃度、EC_{50}：50%有効濃度、HAE：ヒト気道上皮、hBTEC：ヒト気管支／気管上皮細胞、IAV：A 型インフルエンザウイルス、IBV：B 型インフルエンザウイルス、MDCK：イヌ腎臓尿細管上皮由来、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、[redacted]SI：選択係数、-：該当なし
†：ヒト気道上皮類器官モデル

表 5　Vero 細胞株でのトガウイルスに対する NHC の抗ウイルス作用

ウイルス	株	細胞株	EC_{50}値（μM）	CC_{50}値（μM）	SI 値	引用文献
VEEV	TC-83	Vero	0.43†	>200	>465	Urakova et al. 2018［47］
VEEV	TC-83	Vero76	1.92	32	17	[redacted]
EEEV	FL93-939	Vero76	1.08	84	78	[redacted]
CHKV	S27（VR-64）	Vero76	1.8	96	53	[redacted]

CC_{50}：50%細胞傷害濃度、CHKV：チクングニアウイルス、EC_{50}：50%有効濃度、EEEV：東部ウマ脳炎ウイルス、[redacted]NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、pfu：プラーク形成単位、SI：選択係数、VEEV：ベネズエラウマ脳炎ウイルス
†：感染多重度= 20 pfu/細胞、感染24時間後

表 6　Vero 細胞株でのエボラウイルスに対する NHC の抗ウイルス作用

ウイルス	株	細胞株	EC_{50}値（μM）	CC_{50}値（μM）	SI 値	引用文献
EBOV	Zaire	Vero	4.7	>100	>21	[redacted]

CC_{50}：50%細胞傷害濃度、EBOV：エボラウイルス、EC_{50}：50%有効濃度、[redacted]NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、SI：選択係数

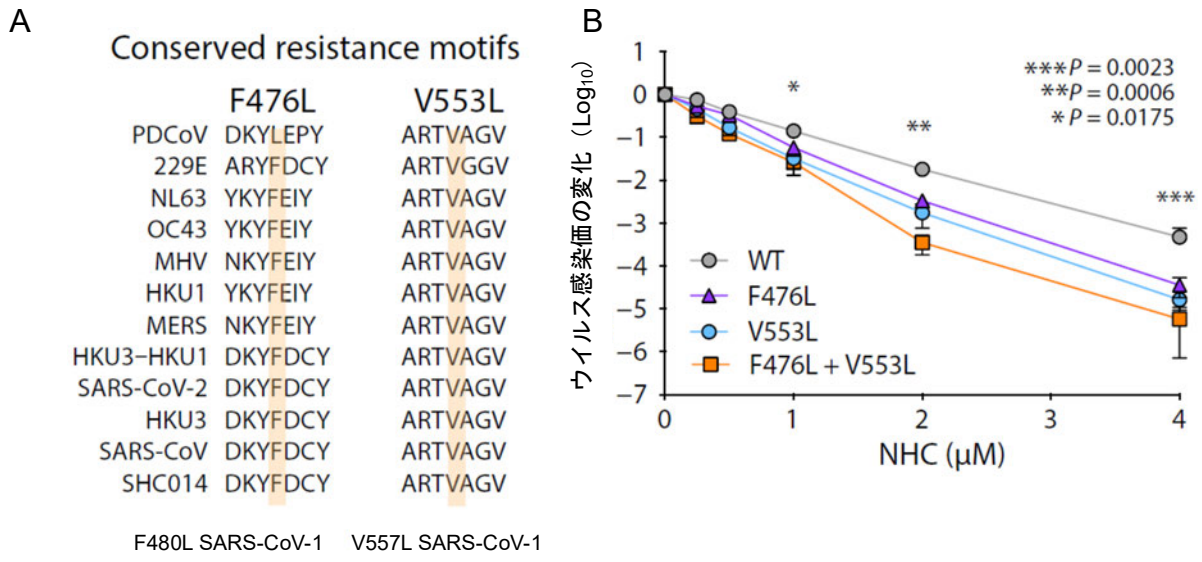
4.1.1.1.2　レムデシビル耐性コロナウイルス（マウス肝炎ウイルス及び SARS-CoV-1）に対する抗ウイルス作用

SARS-CoV-2を含む CoV では、RdRp の配列は高度に保存されている［50］。レムデシビルに対する CoV の耐性は、コロナウイルスである MHV 及び SARS-CoV-1の RdRp 配列の F476L 及び V553L により誘導され（図 3、パネル A）、EC_{50}値が5倍シフトする［52］。

ウイルスの細胞培養系で、2つのレムデシビルの耐性変異である F476L 及び V553L により、NHC に対する交差耐性は誘導されなかった［50］。逆に、2つの耐性変異の単独又は両方により、NHC の阻害に対する感受性が増加した（図 3、パネル B）。

WT の MHV を用いた細胞培養系で NHC による耐性ウイルスの出現を検討した［45］。2系統の WT の MHV を NHC の濃度を増加させて30回継代し、NHC に対する MHV の感受性を測定した。耐性出現はほとんど又は認められず、いずれの系統も複製能が WT の MHV よりも低下した（データを示さず）。

図 3　コロナウイルスのレムデシビル耐性変異及び NHC に対する感受性



DBT：マウス星細胞腫遅発性脳腫瘍細胞、MHV：コロナウイルスであるマウス肝炎ウイルス、MOI：感染多重度、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、pfu：プラーク形成単位、RdRp：RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ、WT：野生型、アミノ酸一文字略号 F：フェニルアラニン、L：ロイシン、V：バリン
パネル A：コロナウイルスのレムデシビルに対する既知の耐性対立遺伝子のアミノ酸配列を示す。SARS-CoV-1では F480L 及び V557L である。**パネル B**：レムデシビルに対する耐性変異を有する組換え MHV に対する種々の濃度の NHC によるウイルス感染価の低下の結果を示す。RdRp でのレムデシビル耐性変異である F476L 及び V553L の単独又は両方を有するレムデシビル耐性 MHV 及び組換え WT MHV の MHV-A59株（GenBank accession number AY910861）に対する種々の濃度の NHC の抗ウイルス作用を検討した。略述すると、単層培養したサブコンフルエントな DBT 細胞に図に示すウイルスを MOI = 0.01 pfu/細胞で37°C にて1時間感染させた。ウイルスを含む上清を除去後、図に示す濃度の NHC を含む培地と交換し、感染24時間後に培養上清を採取した。DBT 細胞を用いたプラーク法により、感染価を測定した。NHC による各ウイルスの感染価の対数変化を示す。星印は WT ウイルスと比較したときの統計学的有意差を示す（Mann-Whitney 検定）。
Sheahan et al. 2020［50］の Fig. 3C 及び3D を変更して示した。

4.1.1.1.3　種々の臓器及び動物種由来細胞に対する細胞培養系での NHC の細胞傷害性

ヒト肝臓由来 Huh-7及び HepG2、ヒトリンパ系由来 CEM、ヒト膵臓由来 BxPC-3、ヒト前立腺癌由来 PC-3、ヒト横紋筋肉腫由来 A204、ヒト肺癌由来 A549、ヒト上皮由来 HEp-2、ラット心筋由来 H9c2、サル腎臓由来 Vero、並びにイヌ腎臓由来 MDCK 細胞株を用いて、NHC の細胞傷害性を検討した（表 7）。リンパ系由来 CEM 細胞株に対しては NHC の CC_{50}値が7.5 μM を示したが、試験した大部分の細胞では細胞傷害性は弱かった［CC_{50}値の範囲40～>100 μM、800 mg を12時間間隔で投与したときの C_{max} 値10.8 μM の3.7～>9.3倍、（5.2 項）］［51、53］。

表 7　哺乳類細胞株に対する NHC の細胞傷害性（CC_{50} 値）

細胞株	CEM	HepG2	PC-3	A204	A549	BxPC-3	Huh-7	H9c2	Vero	HEp-2	MDCK
CC_{50}値（μM）	7.5	42.3	267.1	84	46	48	165.5	81	53	272.4	299.8

CC_{50}：50%細胞傷害濃度、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン
Yoon et al. 2018［51］及び Sticher et al. 2020［53］の成績を変更して示した。

MOV の細胞培養系での抗ウイルス作用及び細胞傷害性は、NHC と比較して2～4倍弱かった［PD007］。

4.1.1.1.4　ミトコンドリア毒性の評価

NHC はヌクレオシドアナログであることから、NHC がミトコンドリア毒性を示すかどうかを確認するために追加の試験を実施した。その結果、NHC は10又は100 μM で CEM 及び HepG2細胞に長期間（14日間）曝露しても、in vitro でミトコンドリア傷害を示さなかった［53］。

4.1.1.1.5　ヒト骨髄系及び赤芽球系コロニー形成細胞に対する MOV の影響（PD006）

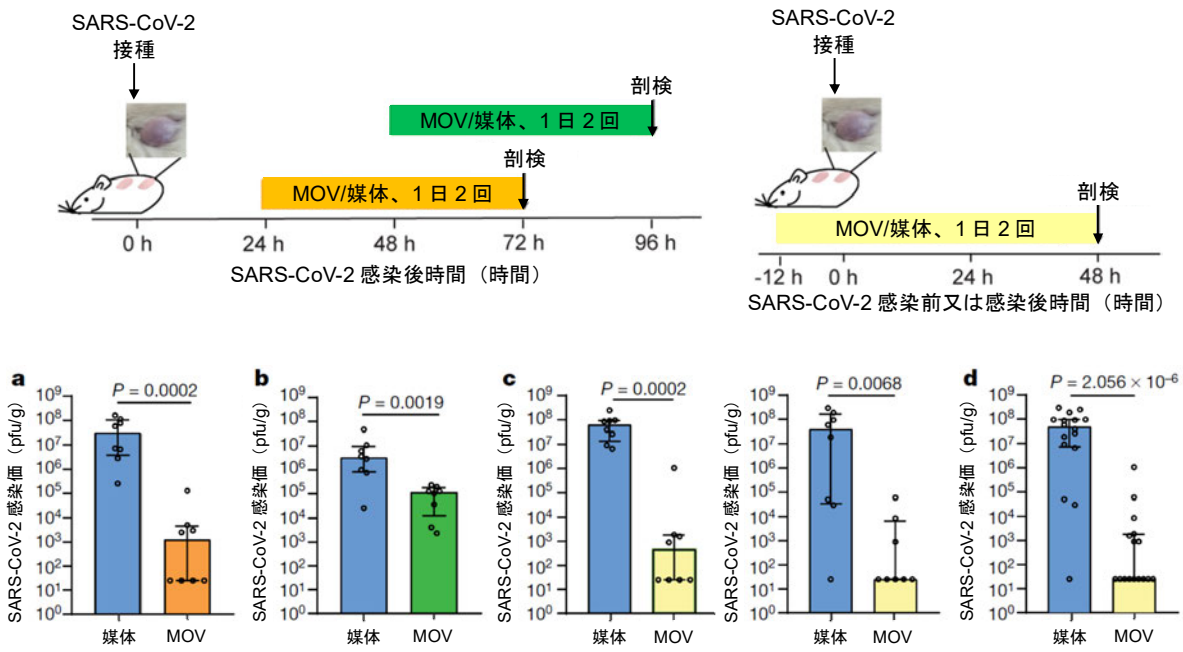
半固形メチルセルロース培地で MOV を5、10、20及び50 μM の濃度で14日間曝露した際の、骨髄系前駆細胞の増殖に対する MOV の抑制作用（IC_{50}値 ＝7.7 μM）は、赤芽球系前駆細胞に対する抑制作用（IC_{50}値 ＝24.9 μM）よりも強かった。それら IC_{50}値は、それぞれ臨床用量である800 mg の1日2回投与時の MOV の C_{max} 値（0.026 μM）の296及び958倍高かった。

4.1.1.2　In vivo 薬理試験

4.1.1.2.1　ヒト肺組織移植マウスでの SARS-CoV-2に対する MOV の予防及び治療効果

MOV は感染ヒト肺組織移植マウスの肺組織での SARS-CoV-2の感染性ウイルス量を有意に減少させた［54］。この試験では、MOV（500 mg/kg）又は媒体を SARS-CoV-2をヒト肺組織に直接接種する12時間前、又は24若しくは48時間後より投与を開始し、その後は1日2回、2日間経口投与した。感染又は投与の開始48時間後に肺組織を摘出し、SARS-CoV-2の感染価を測定した。MOV は感染前の予防投与（図 4、パネル c 及び d）、並びに感染後の治療投与（図 4、パネル a 及び b）のいずれでも、マウスから摘出した肺組織での SARS-CoV-2の感染性ウイルス量を有意に減少させた。これらの結果から、SARS-CoV-2の複製に対する MOV の直接作用の根拠が得られた。

図 4　In vivo での SARS-CoV-2 感染に対する MOV の予防及び治療効果



h：時間、MOV：Molnupiravir、pfu：プラーク形成単位、SARS-CoV-2：重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス2
上図：試験方法。ヒト肺組織移植マウスに MOV 又は媒体を SARS-CoV-2の感染24若しくは48時間後及びその後は12時間ごとに（**左パネル**）、又は SARS-CoV-2の感染12時間前及びその後は12時間ごとに（**右パネル**）投与した。ヒト肺組織中のウイルス感染価を投与開始2日後（**左パネル**）又は感染2日後（**右パネル**）に測定した。
下図：感染24時間（**パネル a**）又は48時間（**パネル b**）後に MOV 又は媒体の投与を開始したヒト肺組織移植マウスのヒト肺組織中の SARS-CoV-2の感染価を示す（n = 8）。感染12時間前から MOV 又は媒体の投与を開始したヒト肺組織移植マウスの試験を2回実施し（各試験 n = 8）、ヒト肺組織中の SARS-CoV-2の感染価を個別に（**パネル c**）又は併合して（**パネル d**）示す。感染価を Mann-Whitney の両側検定で比較した。水平線及び垂直線は、それぞれ中央値及び四分位範囲を示す。
上図は Wahl et al. 2021［54］の Extended Data の Fig. 4を、下図は Fig. 4を変更して示した。

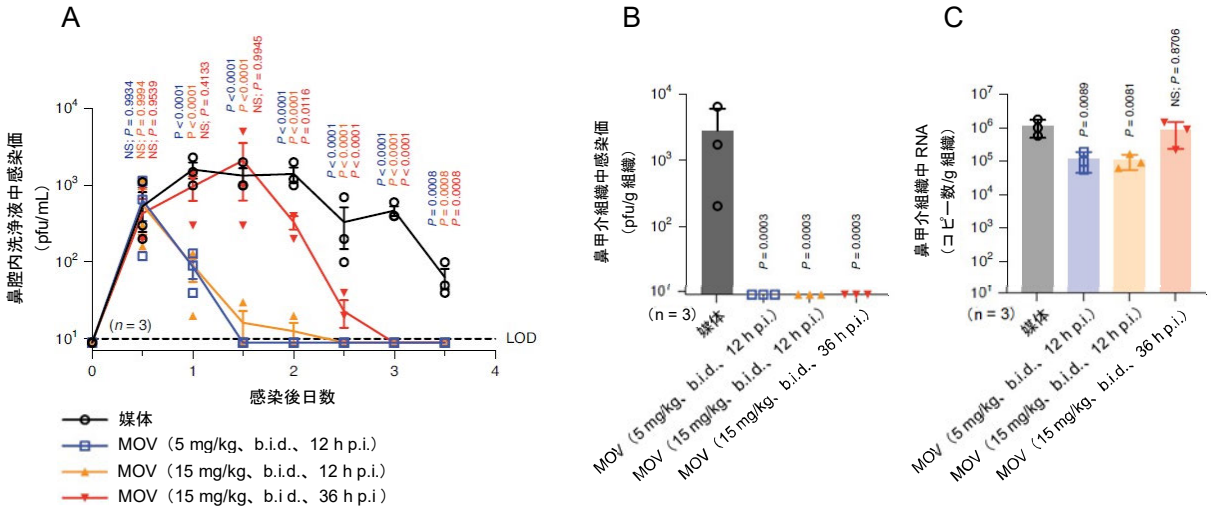
4.1.1.2.2　フェレット感染モデルでの SARS-CoV-2に対する抗ウイルス作用

SARS-CoV-2感染のフェレットモデルを用いて、MOV を経口投与した際の、SARS-CoV-2の感染に対する軽減効果及び伝播を阻止する効果を検討した［55］。フェレットに SARS-CoV-2（2019-nCoV/USA-WA1/2020株）の1×10^5 pfu を鼻腔内感染させることにより、鼻組織及び分泌物に高レベルの SARS-CoV-2が検出される。この高レベルのウイルスにより本モデルで直接接触によるウイルスの伝播が認められる。感染フェレットに MOV を1日2回投与することにより、上気道での SARS-CoV-2のウイルス量が有意に低下し、非薬物投与接触動物へのウイルスの伝播が完全に抑制された。感染フェレットの鼻腔内洗浄液中のウイルス感染価はいずれの投与群（感染12時間後に5若しくは15 mg/kg の1日2回投与を開始した群、又は感染36時間後に15 mg/kg の投与を開始した群）でも MOV の投与開始12時間以内に有意に減少した（図 5、パネル A）。鼻甲介のウイルス RNA は感染4日後でも検出可能であったが（図 5、パネル C）、感染性粒子数が有意に減少し、MOV の投与による抗ウイルス作用が確認された（図 5、パネル B）。

第2の試験では、MOV の経口投与により感染フェレットの鼻腔内洗浄液中の SARS-CoV-2のウ

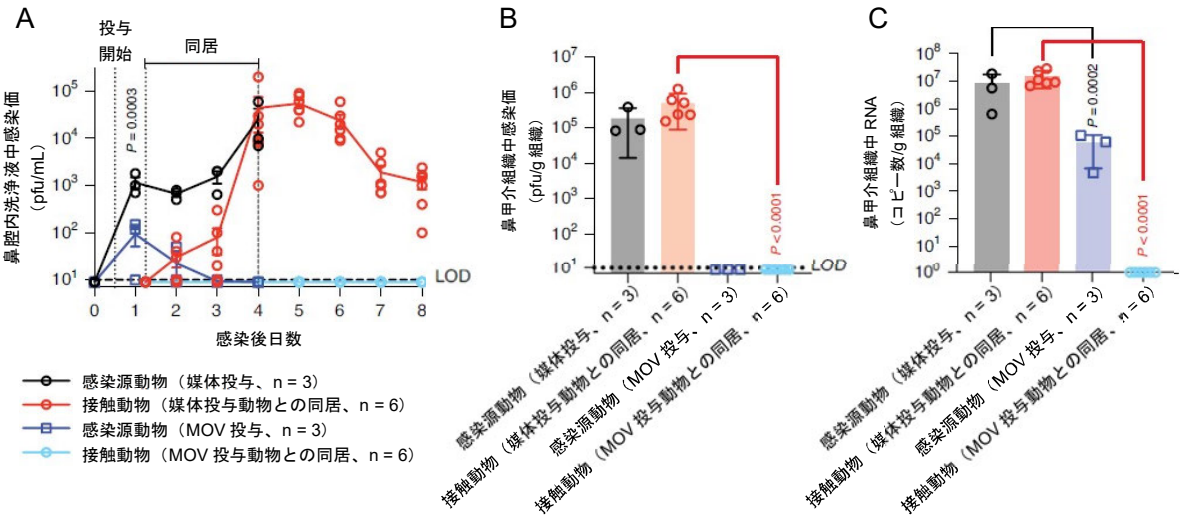
イルス感染価が減少し、非薬物投与接触動物に対するウイルス伝播を抑制した。すなわち、SARS-CoV-2を感染させたフェレットに、感染12時間後より MOV の5 mg/kg 又は媒体の1日2回の投与を開始した。感染30時間後、各フェレットを2匹の非感染非薬物投与接触動物と同居させた。同居3日後に感染源動物を安楽死させ、接触動物を隔離し、さらに4日間観察した。媒体を投与した感染源動物と同居させた接触動物では、同居開始20時間以内より SARS-CoV-2の排出がみられた（図6）。MOV を投与した感染源動物と同居させた非薬物投与接触動物では、ウイルス（感染性粒子及びウイルス RNA）は検出されなかった（図 6）。

図 5　フェレット感染モデルでの SARS-CoV-2 に対する MOV の経口投与による効果



b.i.d.：1日2回、h：時間、LOD：検出限界、MOV：Molnupiravir、pfu：プラーク形成単位、p.i.：感染後、SARS-CoV-2：重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス2
フェレットに1×10^5 pfu の SARS-CoV-2（2019-nCoV/USA-WA1/2020株）を鼻腔内感染させ、媒体又は MOV を1日2回、感染12時間後（5 mg/kg 又は15 mg/kg）又は感染36時間後（15 mg/kg）より経口投与した。鼻腔内洗浄液を1日2回、採取した。**パネル A** に感染フェレットの鼻腔内洗浄液中のウイルス感染価を示す。いずれの MOV 群でも投与開始12時間以内にウイルス感染価が有意に低下した。2元配置分散分析及び Dunnett の多重比較事後検定を用いて統計解析を実施した。感染4日後の感染フェレットの鼻甲介での感染粒子数及びウイルス RNA コピー数を、それぞれ**パネル B** 及び**パネル C** に示す。1元配置分散分析及び Dunnett の多重比較事後検定を用いて統計解析を実施した。図には *P* 値を示す。各点は各動物の値を、折れ線グラフは平均±標準偏差を示す（**パネル A**）。棒グラフは平均±標準偏差を示す（**パネル B** 及び**パネル C**）。
Cox et al. 2021［55］の Fig. 2のパネル c、d 及び e を変更して示した。

図 6　フェレット感染モデルでの SARS-CoV-2 の接触伝播に対する MOV の経口投与による防御効果

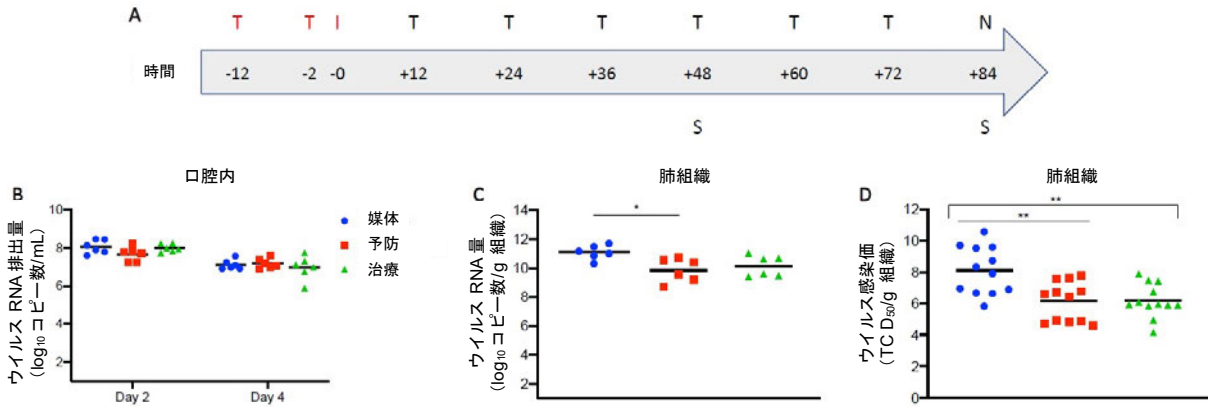


LOD：検出限界、pfu：プラーク形成単位、MOV：Molnupiravir、SARS-CoV-2：重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス2
フェレットに1×10^5 pfu の SARS-CoV-2（2019-nCoV/USA-WA1/2020株）を鼻腔内感染させ、感染12時間後より媒体又は5 mg/kg の MOV を1日2回、経口投与した。感染30時間後に、各感染源動物を2匹の非感染非薬物投与接触動物と同居させた。鼻腔内洗浄液を1日1回、採取した。同居3日後に感染源動物を安楽死させ、接触動物を隔離し、さらに4日間観察した。**パネル A**：MOV を投与した感染源動物では投与開始12時間以内に媒体投与動物と比較してウイルス感染価が有意に低下した（$P = 0.0003$）。媒体投与感染源動物との接触動物では、同居開始20時間以内より SARS-CoV-2の排出がみられた。2元配置分散分析及び Sidak の多重比較事後検定を用いて統計解析を実施した。感染源及びその接触動物からそれぞれ試験開始4及び8日後に摘出した鼻甲介での感染性粒子数を**パネル B** に、ウイルス RNA のコピー数を**パネル C** に示す。1元配置分散分析及び Sidak の多重比較事後検定を用いて統計解析を実施した。図には *P* 値を示す。**パネル B** では接触動物の群間比較で $P<0.0001$、**パネル C** では感染源動物及び接触動物の群間比較で、それぞれ $P = 0.0002$及び $P<0.0001$であった。
Cox et al. 2021［55］の Fig. 3のパネル b、c 及び d を変更して示した。

4.1.1.2.3　シリアンハムスター感染モデルでの SARS-CoV-2のウイルス RNA 及びウイルス感染価

SARS-CoV-2の感染及び疾患シリアンハムスターモデルで、MOV を予防及び治療投与することにより、感染数日後の肺でのウイルス RNA 及び感染性ウイルス量が減少した（図 7）［56］。感染後に摘出した肺組織の病理組織学的検査では、媒体群と比較して MOV を投与した動物で SARS-CoV-2のヌクレオカプシドの抗原量の有意な低下及び肺病変の軽減がみられた（データを示さず）。

図 7　シリアンハムスター感染モデルでの SARS-CoV-2 のウイルスの排出量、並びに組織でのウイルス量及び感染価



I：感染、MOV：Molnupiravir、N：剖検、RT-PCR：逆転写ポリメラーゼ連鎖反応、S：スワブサンプル、SARS-CoV-2：重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス 2、T：投与、$TCID_{50}$：50%組織培養感染量
パネル A：試験方法。ハムスターに SARS-CoV-2を鼻腔内感染させた。予防投与では MOV を感染12及び2時間前に投与し、治療投与では感染12時間後より投与を開始した。いずれの投与群でも1日2回、試験終了まで3日間反復投与した。Day 4に動物を安楽死させ、病理組織学的検査及びウイルス検査のために肺を摘出した。赤字は感染前、黒字は感染後の処置を示す。**パネル B**：口腔内のウイルス RNA 排出量。Day 2及び4に口腔内スワブを採取し、ウイルスの排出を RT-PCR 法（ゲノム及びサブゲノム RNA のヌクレオカプシド遺伝子）により測定した。**パネル C**：肺組織中のウイルス RNA 量。下気道感染と相関する肺ウイルス量を RT-PCR 法（ゲノム及びサブゲノム RNA のヌクレオカプシド遺伝子）により測定した。**パネル D**：肺組織中のウイルス感染価。肺標本をホモジナイズし、Vero E6細胞を用いて定量した。Reed-Muench 法を用いて感染価として $TCID_{50}$値を算出した。各動物からそれぞれ2つの肺標本を測定した（n = 12）。**パネル B～D**：青丸は媒体群、赤四角は予防投与群、緑三角は治療投与群を示す。各点は各サンプルの値を、水平線は幾何平均値を示す。群間の差の検定には、1元配置分散分析を実施後、Kruskal-Wallis 検定及び対応のある Wilcox 検定を用いた。*：P<0.05、**：P<0.008
Rosenke et al. 2021［56］の Fig. 2を変更して示した。

4.1.1.2.4　SARS-CoV-1及び MERS-CoV

SARS-CoV-1又は MERS-CoV を感染させたマウスに MOV を予防又は治療投与することにより、肺機能の改善とともに、体重減少及びウイルスの複製が低下した［50］。

C57BL/6マウスで種々の用量を投与した予防投与試験では、MOV の50、150及び500 mg/kg 又は媒体を、SARS-CoV-1（SARS-MA15株）の鼻腔内感染2時間前及びその後は12時間ごとに感染後5日間投与した。SARS-CoV-1の肺内ウイルス量は媒体群（6.5×10^4 pfu/mL）と比較して MOV の150 mg/kg 群（2.5×10^3 pfu/mL）及び500 mg/kg 群（50 pfu/mL）で用量依存的に有意に減少した。

MOV は媒体群と比較して、体重減少を有意に抑制（50 mg/kg）又は阻止し（150及び500 mg/kg）、肺出血も有意に減少させた（500 mg/kg）。

C57BL/6マウスでの追加試験では、MOV の500 mg/kg を SARS-MA15株の1×10^4 pfu の感染2時間前、又は12、24若しくは48時間後より、その後は12時間ごとに感染5日後まで投与した。いずれの MOV 群でも、媒体群と比較して肺内ウイルス量が有意に減少した。感染2時間前又は12時間後の治療により、媒体群と比較して有意な体重減少の抑制、肺出血の減少及び肺機能の改善が認められた。遅れて投与を開始（24又は48時間）した場合では、感染動物での体重減少及び肺出血に対する効果は限定的であった。

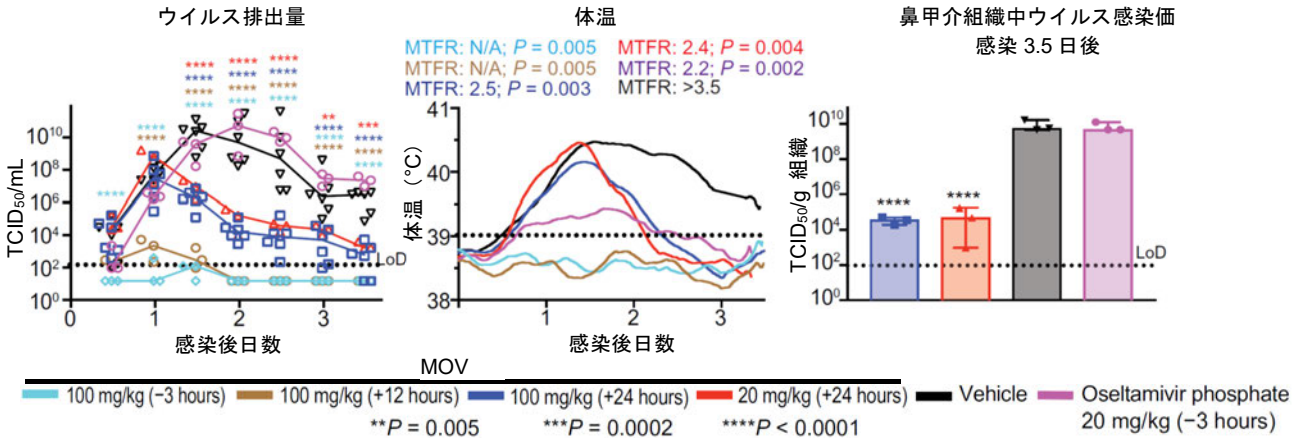
hDPP4 288/330マウスで、マウスに適応させた MERS-CoV の感染2時間前より MOV（50、150及び500 mg/kg）を投与することにより、媒体群と比較してマウスの体重減少、肺出血及びウイルスの複製（P<0.0001、感染5日後）が抑制された。治療投与では、いずれの治療開始時間でも感染6日後の肺内ウイルス量が検出限界まで有意に低下した。MERS-CoV 感染後12時間以内の早期の治療開始では、MOV により体重減少及び肺出血が抑制された。

4.1.1.2.5　インフルエンザウイルス

インフルエンザウイルス感染のフェレットモデルでの試験で、MOV の投与により IAV（H1N1）に対する治療効果が認められた。インフルエンザウイルスの感染及び疾患のフェレットモデルを用いて、MOV の0.8、2.3及び7 mg/kg（3.5 mL）を1日2回、経口投与したときの抗ウイルス作用を検討した［57］。動物に IAV（H1N1）の1×10^5 pfu（200 µL）を鼻腔内感染させ、12時間後に MOV の投与を開始した。7 mg/kg の1日2回の治療投与により、ウイルスの排出量が数桁減少し、発熱及び炎症が軽減され、気道上皮の病理組織学的所見が改善した。2.3 mg/kg の1日2回の治療投与では、ウイルス量の減少は中程度であり、発熱は有意に軽減しなかった。0.8 mg/kg の1日2回の治療投与では有意な治療効果はみられなかった。フェレットでの疾患は感染48時間後までに自然回復し始めるため、感染36時間後までに治療を開始することで疾患の自然回復前に抗ウイルス作用の検出が可能となる。12時間間隔での投与では、MOV の7 mg/kg/回の用量を3回投与することで、パンデミック IAV に対する治療的有益性は最大となり、臨床徴候の消失までの時間が有意に短縮された。パンデミック IAV（H1N1）感染フェレットモデルに、MOV の7 mg/kg を投与することにより、鼻腔洗浄液中のウイルスの排出量及び炎症性細胞浸潤が有意に減少し、正常な液性抗ウイルス応答が誘導された［57］。IAV（H3N2）の1×10^6 pfu（200 µL）を鼻腔内感染させたフェレットの季節性 IAV モデルでの同様の試験で、MOV の0.8、2.3及び7 mg/kg の1日2回の経口投与により同等の結果が得られた。

Toots ら［46］は同じパンデミック IAV（H1N1）感染フェレットモデルで、遅延投与の影響を検討したところ、MOV（20 mg/kg）の治療投与を IAV（H1N1）感染の24時間後に開始することにより、対照群と比較してウイルス排出量及び体温が急速に低下し、24時間後には体温が感染前に戻ることが明らかになった（図 8）。陽性対照としてオセルタミビル（20 mg/kg）を予防投与した場合、発熱がわずかに抑制されたが、ウイルス排出量の低下は認められなかった。

図 8　インフルエンザ［A/California/07/2009（H1N1）］感染フェレットモデルでの MOV の抗ウイルス作用



LoD：検出限界、MTFR：発熱改善までの時間の中央値、N/A：該当せず、$TCID_{50}$：50%組織培養感染量
Toots et al. 2019［46］の Fig. 1のパネル C、D 及び E を変更して示した。

4.1.1.2.6　ベネズエラウマ脳炎ウイルス

致死性 VEEV 感染症のマウスモデルで、NHC の治療効果を評価した。マウスに経口投与後、NHC の血漿中濃度は速やかに高値を示した。血漿中に移行後、NHC は脳を含む VEEV 感染症の病態での重要な臓器に分布し、そこで速やかに活性型である5'-三リン酸に変換される。VEEV 感染症のマウスモデルで、感染24時間後に NHC の治療投与を開始した場合、鼻腔内感染によるマウスの致死防御率は90%～100%であり、治療投与の開始を感染48時間後に遅らせると部分的防御に留まった［42］。

4.1.1.2.7　エボラウイルス

NHC は、細胞培養系で EBOV に対して特異的な抗ウイルス作用（EC_{50}値 = 3.8～4.7 µM）を示した［58、PD002］。致死性 EBOV を感染させたマウスモデルで、NHC の200 mg/kg を1日2回、7日間、感染6時間後に治療投与を開始することにより、100%の致死防御率が得られた。NHC を投与した動物では、体重減少の回復及びエボラウイルス病の臨床徴候の改善が認められた［PD002］。

4.1.2　副次的薬理試験

Cav1.2（CYL5051QU）、HCN4（CYL5012HT）、hERG（CYL5038）、KCNQ1/minK（CYL5007QU）、Kir2.1（CYL5032QU）、Kv1.5（CYL5018QU）、Kv4.3/KChIP2（CYL5069QU）及び Nav1.5（CYL5004QU）（Cardiac Protocol）からなる各種イオンチャネルに対する NHC の阻害作用を検討した（PD003）（非 GLP）。試験したいずれのイオンチャネルでも NHC の10 µM で阻害作用は認められなかった。陽性及び陰性対照を同時に試験し、いずれも予想通りの作用がみられたことから、試験の信頼性が確認された。

第2の試験（PD004）では、MOV 及び NHC は、いずれも108種類の酵素、受容体又はイオンチャネルのうち107種類に対して、10 μM の濃度で50%以上の阻害作用を示さなかった。MOV 及び NHC は、ヒト COX-2に対して10 μM でそれぞれ62%及び52%の阻害作用を示し、そのときの推定 IC_{50}値は、それぞれ6.33及び15.1 μM であった。NHC の IC_{50}値は in vitro の培養細胞での SARS-CoV-2に対する NHC の EC_{50}値（≤0.3 μM）の50倍超であり、臨床最高用量である800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の臨床 C_{max} 値（10.8 μM）よりも高値であった。MOV の IC_{50}値は800 mg を12時間間隔で投与した際の臨床での MOV の C_{max} 値である0.026 μM の243倍に相当する。

4.1.3　安全性薬理試験

中枢神経系、心血管系及び呼吸系への影響を検討するため、確立された安全性薬理モデルを用いて安全性薬理試験を実施した。試験の概要を表 8に示す。

重要な安全性薬理試験はいずれも GLP の原則に準拠して実施した。試験は [redacted] 社（[redacted]、カナダ）、[redacted] 社（[redacted]、米国）、Merck Research Laboratories 社（West Point, Pennsylvania、米国）又は [redacted] 社（[redacted]、米国）で実施した。カナダ及び米国は OECD の加盟国であるため、OECD データ相互受入れ制度が適用される。すべての GLP 適用試験の報告書は GLP 遵守の陳述書を含む。

表 8　MOV の安全性薬理試験（ICH S7A 及び 7B の推奨事項に対応）

試験番号 （GLP 適用状況）	試験名	用量 （mg/kg）
TT #[redacted]-7812 [redacted] （GLP 適用）	Neuropharmacological Profile (NPP) of Orally Administered MOV in Rats	0, 50, 150, 500
TT #[redacted]-7807 [redacted] （GLP 適用）[a]	Effect of MOV on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	0, 30 µM （in vitro 試験）
TT #[redacted]-9400 [redacted] （GLP 適用）[b]	Effect of NHC on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	0, 30, 100, 300 µM （in vitro 試験）
TT #[redacted]-7811 [redacted] （GLP 適用）	Evaluation of Cardiovascular Function Following Oral Administration of MOV in Conscious Telemetered Beagle Dogs	0, 2, 6, 17
TT #[redacted]-5603 Merck Research Laboratories （GLP 適用）	Oral Cardiovascular Telemetry Study in Beagle Dogs	50
TT #[redacted]-7813 [redacted] （GLP 適用）	Pulmonary Assessment of Orally Administered MOV in the Conscious Rat	0, 50, 150, 500

[redacted]：[redacted]、[redacted]：[redacted]、GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、[redacted]：[redacted]、hERG：ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子、ICH：医薬品規制調和国際会議、MOV：Molnupiravir、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、SN：試験番号

[a] [redacted] LP に準拠して実施した。[redacted]

[b] [redacted] LP に準拠して実施した。

確立された安全性薬理モデルにおいて、MOV は中枢神経系、心血管系及び呼吸系の機能に影響を及ぼさなかった。個々の試験の詳細なまとめを以下に示す。

4.1.3.1　ラットに経口投与した際の神経薬理学的評価（TT #[redacted]-7812）

本試験の目的は、ラットに経口投与した際の MOV の神経薬理学的な影響を評価することである。雄の SD ラットを3群（各10匹）に割り付け、MOV を50、150又は500 mg/kg の用量で単回強制経口投与した。別途、1群（10匹）に媒体（1%メチルセルロース／イオン交換水）を10 mL/kg の容量で投与した。投与後30分、1、2、4、8及び24時間に機能観察総合評価法／Irwin の変法を用いて神経薬理学的影響及びその他の一般状態を観察した。各観察は、投与後1時間までは ± 5分、その後は ± 15分に行った。加えて、投与後60分（± 5分）に体温を測定した。

MOV を50、150又は500 mg/kg の用量で雄ラットに経口投与した結果、被験物質に関連する神経薬理学的影響は認められず、体温にも変化はみられなかった。ラットにおける神経薬理学的影響及び体温についての無影響量は500 mg/kg 以上［ラットの28日間投与毒性試験（4.3.3.4項）の雄の TK データから外挿した曝露量はヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の C_{max} 10.8 µM の16倍以上に相当］であった。

4.1.3.2　MOV の hERG 電流に及ぼす影響（TT #[redacted]-7807）

HEK-293細胞に安定発現させた hERG チャンネルを0 μM（陰性対照に相当）及び30 μM の MOV で処理した。hERG カリウム電流は30 μM で17.5% ± 8.84%抑制された。MOV の IC_{50}は30 μM 超（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの MOV の C_{max} 0.026 μM の1,000倍超に相当）と推定された。

4.1.3.3　NHC の HEK-293細胞に発現させた hERG 電流に及ぼす影響（TT #[redacted]-9400）

GLP 適用の本試験では、検討したいずれの濃度（30、100及び300 μM）においても、溶媒対照群と比較して、hERG 電流に統計学的に有意な（P<0.05）低下は認められなかった。NHC の IC_{50}は300 μM 超（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の C_{max} 10.8 μM の約28倍超に相当）であった。

4.1.3.4　テレメトリーを装着した覚醒下ビーグルに経口投与した際の心血管機能評価（TT #[redacted]-7811）

本試験の目的は、テレメトリーを装着した覚醒下のビーグルに MOV を経口投与した際の心血管機能に対する急性的な影響を評価することである。

ラテン方格法を用いて、処置歴がある雄のビーグル4匹に、媒体又は MOV の3用量（2、6及び17 mg/kg）を強制経口投与した。投与前、投与直後、投与後約24時間に動物の一般状態を観察した。投与日に単回投与し、次回投与との間は7日間の休薬期間とした。血行動態パラメータ（1分間平均値）、心電図パラメータ及び体温を少なくとも24時間測定した。心電図の1分間記録を投与前15分、投与後30分、1、2、4、8、12、24時間に取得した。

媒体又は MOV を2、6若しくは17 mg/kg の用量で経口投与した結果、投与後24時間までの一般状態に特記すべき変化は認められなかった。テレメトリーを装着した覚醒下のビーグルに MOV を2、6又は17 mg/kg の用量で経口投与しても、血圧パラメータ（拡張期血圧、収縮期血圧及び平均血圧）、心拍数、心電図パラメータ（RR、PR 及び QRS 間隔）、QT 関連パラメータ（QT 及び QTci 間隔）及び体温に変化はみられなかった。

本試験における心血管系及び体温についての無影響量は17 mg/kg 以上［イヌの28日間投与毒性試験（4.3.3.7項）の TK データから外挿した曝露量はヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の C_{max} 10.8 μM の1.4倍以上に相当］であった。

4.1.3.5　テレメトリーを装着した覚醒下ビーグルに経口投与した際の心血管機能評価（TT #[redacted]-5603）

テレメトリーを装着した覚醒下の成熟ビーグルに MOV を50 mg/kg の用量で単回経口投与し、24時間連続で測定した際の心血管系機能及び体温に対する影響を検討した。

雄のビーグル4匹に媒体（1.0%メチルセルロース／イオン交換水）を単回経口投与した後、MOV を50 mg/kg の用量で単回経口投与した（投与容量は2 mL/kg）。動脈圧パラメータ（拡張期血圧、

収縮期血圧及び平均血圧)、心拍数、心電図パラメータ（PR、QRS、QT 及び RR 間隔）及び体温を、投与後24時間にわたり連続的にテレメトリーにより記録した。QT 間隔については、個体別補正法（QTci 間隔）を用いた心拍数の補正と、媒体対照及び被験物質投与群について同一時点で対数変換した QT：RR プロットを作成して回帰分析することにより、心拍数の変動の影響をなくした上で MOV の QT 間隔への影響を評価した。

被験物質に関連した一般状態の変化は認められなかった。

MOV を50 mg/kg の用量で投与しても、いずれの血圧パラメータ（拡張期血圧、収縮期血圧及び平均血圧)、心拍数、心電図パラメータ（PR、QRS 及び RR 間隔)、QT 関連パラメータ（QT、QTci 間隔、QT：RR 相関）及び体温に被験物質に関連した変化は認められなかった。

この心血管系テレメトリー試験で被験物質に関連した所見が認められなかったことから、テレメトリーを装着した覚醒下成熟イヌに MOV を単回経口投与した際の心血管系及び体温についての無影響量は50 mg/kg 以上［イヌの28日間投与毒性試験（4.3.3.7項）の雄の TK データから外挿した曝露量はヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の C_{max} 10.8 µM の5倍以上に相当］である。

4.1.3.6　覚醒下ラットに経口投与した際の肺機能評価（TT #[redacted]-7813）

本試験の目的は、覚醒下のラットに MOV を経口投与した際の呼吸数、1回換気量及び分時換気量に対する影響を評価することである。24匹の雄のラット（各群6匹）を、試験前に2日間、各約15～30分間ヘッドアウトプレチスモグラフチャンバーで馴化させた。投与当日、各動物の体重を測定し、プレチスモグラフチャンバーに入れ、約5分間の安定化期間の後、投与前の呼吸パラメータを5分間記録した。次いで、ラットをチャンバーから取り出し、MOV を0（1%メチルセルロース／イオン化交換水)、50、150又は500 mg/kg の用量で強制経口投与した（投与容量：10 mL/kg)。投与後、各動物を所定のプレチスモグラフチャンバーに戻し、呼吸パラメータを投与後30分（± 3分)、1、2及び4時間（± 5分）に記録した。各記録の前に、動物をプレチスモグラフチャンバー内で少なくとも5分間安定化させた。ソフトウェアの Ponemah Physiology Platform（Ponemah v.5.20 Pulmonary）を用いて、呼吸数、1回換気量及び分時換気量のパラメータを取得、記録及び解析した。

MOV を50、150又は500 mg/kg の用量でラットに経口投与した結果、呼吸数、1回換気量及び分時換気量に被験物質に関連する変化は認められなかった。呼吸系についての無影響量は500 mg/kg 以上［ラットの28日間投与毒性試験（4.3.3.4項）の雄の TK データから外挿した曝露量はヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の C_{max} 10.8 µM の16倍以上に相当］であった。

4.1.4　薬力学的薬物相互作用試験

4.1.4.1　抗ウイルス作用に及ぼす薬物の併用の影響

SARS-CoV-2に対する抗ウイルス作用に及ぼす薬物の併用の影響を検討するために、2薬物の併用試験を実施した（PD005)。NHC を単独及び3TC、アバカビル、FTC、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、ソフォスブビル又はテノホビルの種々の濃度と併用して評価した。感染 Vero 細胞での SARS-CoV-2の細胞変性効果の抑制を指標として、各薬物の単独及び併用時の SARS-CoV-2に対する抗ウイルス作用を検討した。NHC、ネルフィナビル及びレムデシビルの単独での抗ウイルス作用の EC_{50}値は、それぞれ1、0.7及び1.7 μM であった（表 9）。高用量で細胞傷害性が認められた（50%細胞傷害濃度、CC_{50}値 ＝11 μM）ネルフィナビルを除くいずれの薬物も、試験した濃度では細胞傷害性を示さなかった（CC_{50}値>20 μM）。NHC を3TC、アバカビル、FTC、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、ソフォスブビル又はテノホビルと併用した場合、SARS-CoV-2に対する in vitro 抗ウイルス作用に相乗及び拮抗作用は認められなかった。

表 9　SARS-CoV-2 感染細胞培養系での抗ウイルス作用及び細胞傷害性に及ぼす薬物の併用の影響

薬物	Vero E6細胞に対する細胞傷害性†	抗ウイルス作用‡	抗ウイルス作用の相乗／拮抗作用の評価		
	CC_{50}値（μM）	EC_{50}値（μM）	相乗／拮抗作用のデータポイントの数§	相乗／拮抗作用のデータポイントの数‖	結果
NHC	>20	1	0/1¶	0/1¶	NA
3TC	>20	>20	0/0	0/0	相乗及び拮抗作用は認められなかった
アバカビル	>20	>20	0/0	0/0	
FTC	>20	>20	0/0	0/0	
ヒドロキシクロロキン	>20	>20	1/0	1/0	
ネルフィナビル	11	0.7	0/2	0/0	
レムデシビル	>20	1.7	0/0	0/0	
リバビリン	>20	>20	0/0	0/0	
ソフォスブビル	>20	>20	0/0	0/0	
テノホビル	>20	>20	0/0	0/0	

3TC：ラミブジン、CC_{50}：50%細胞傷害濃度、EC_{50}：50%有効濃度、FTC：エムトリシタビン、NA：該当せず、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、SARS-CoV-2：重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス2
†：Vero E6細胞に対する薬物単独の細胞傷害性
‡：SARS-CoV-2感染細胞培養系での薬物単独の抗ウイルス作用
§：42の併用データのうち、相乗作用（最初の値）又は拮抗作用（2番目の値）のデータポイントの数。ΔBliss の z スコアが、>3又は<-3の場合、それぞれ相乗又は拮抗作用と定義した。この値は正規性及び独立した誤差を仮定して $P<0.01$を示す。データに正規性がなく、ポイントが独立していない可能性があるため、NHC に対して NHC を併用した対照試験を用いて、有意性の閾値を設定した。脚注¶も参照のこと。
‖：細胞傷害濃度（50%を超える生存率の低下）を除いた相乗（最初の値）又は拮抗作用（2番目の値）のデータポイントの数
¶：NHC に対して NHC を漸増させて併用した陰性対照の結果
非臨床試験報告書 PD005の Table 6を変更して示した。

4.2　非臨床薬物動態試験

ヒトを含む各動物種の血漿、肝ミクロソーム、肝細胞及び非肝細胞を用いて、MOV 及びその代謝物 NHC の代謝を評価した。また、ラット、イヌ及びフェレットで MOV 及び NHC の薬物動態及び組織分布を評価した。これらの試験で得られたデータを以下に示す。

4.2.1　分析法

分析性能を評価した LC-MS/MS 法を用いて、組織培養細胞、初代細胞、分化オルガノイドの細胞内 MOV、NHC 及び NHC-TP 濃度を測定した。細胞ライセートは、70%メタノール水溶液又は70%アセトニトリル水溶液で抽出することによって調製した。LLOQ は1.0 ng/mL、ULOQ は1,000 ng/mL であった。

組織試料は内部標準を添加した70%アセトニトリル水溶液でホモジナイズし、分析性能を評価した LC-MS/MS 法を用いて、MOV、NHC 及び NHC-TP 濃度を測定した。LLOQ は17 ng/g、ULOQ は17,000 ng/g であった。

非 GLP 試験における血漿試料は除蛋白法により前処理した後、分析性能を評価した LC-MS/MS 法を用いて、MOV 及び NHC 濃度を測定した。LLOQ は10 ng/mL、ULOQ は10,000～25,000 ng/mL であった。この分析法の検量線及び QC 試料の各濃度における真度は、20%～30%以内であった。

GLP 毒性試験で採取したマウス、ラット、ウサギ、イヌ、妊娠ラット及び妊娠ウサギの血漿試料は、除蛋白法により前処理した後、バリデーションされた LC-MS/MS 法を用いて、MOV 及び NHC 濃度を測定した。各 GLP 試験で採取した血漿試料中 MOV 濃度測定における LLOQ は1.0～10 ng/mL、ULOQ は100～10,000 ng/mL であった。各 GLP 試験で採取した血漿試料中 NHC 濃度測定における LLOQ は[redacted] ng/mL、ULOQ は[redacted] ng/mL であった。LLOQ の検量線試料及び QC 試料のバッチ間再現性の真度は-6.4%～9.0%で、精度は1.7%～13.7%であった。

4.2.2　薬物動態試験

4.2.2.1　ヒトでの予測（薬物動態、薬力学、臨床用量）

フェレットにおける SARS-CoV-2に対する有効性を示す MOV の用量は5 mg/kg BID であり［55］、体表面積に基づくスケーリングファクターを用いてヒトの用量に換算すると、約1.1 mg/kg BID であり、体重が70 kg の場合、約100 mg BID（12時間間隔）に相当する。SARS-CoV-2に対する有効性を得るためにはより高用量が必要となる可能性がある。

4.2.2.2　吸収及びバイオアベイラビリティ

MOV は5’-イソ酪酸エステル基を有するプロドラッグであり、経口投与後、血漿又は細胞内エステラーゼによって速やかに代謝され、ヌクレオシド代謝物である NHC として循環血中に存在する。MOV の NHC への変換は、吸収、肝臓での初回通過又は循環血中で起こると考えられる。NHC は、ヌクレオシド取込みトランスポーターを介して細胞内へ移行し、細胞内のリン酸化酵素によってリン酸化され、活性を有する三リン酸化体である NHC-TP に変換される。NHC の速やかな循環血中への出現は、MOV の吸収及び NHC への代謝、NHC の細胞への取込み及び NHC-TP への代謝速度に依存する（すなわち、細胞内で NHC-TP が高濃度になると血漿中 NHC 濃度は低下する）。MOV を経口投与した際の薬物動態試験は、マウス、ラット、フェレット、イヌ及びサルを用いて実施した。30～300 mg/kg の MOV をラット及びイヌに経口投与した際のバイオアベイラビリティは、NHC の曝露量で評価した際それぞれ52%及び77%以上であった。

4.2.2.2.1　In vitro

ヒト Caco-2細胞の単層膜を用いて測定した MOV 及び NHC の膜透過性は、それぞれ 0.29×10^{-6} cm/秒及び1.1×10^{-6} cm/秒であった。試験中に MOV と NHC はともに細胞内で代謝された可能性があるため、測定された膜透過性は過小評価されている可能性がある。

4.2.2.2.2　ラット

雄ラットにプロドラッグである MOV を静脈内及び強制経口投与し、代謝物である NHC の薬物動態パラメータを評価した。静脈内投与した際の用量は32 mg/kg、経口投与した際の用量は32、95及び320 mg/kg であった。ラットに経口投与した際の NHC の血漿中曝露量（AUC 及び C_{max}）は用量に依存して増加したものの、用量に比例した増加は認められなかった。MOV を経口投与した際、NHC の C_{max} は、32、95及び320 mg/kg で、それぞれ4.4、16.4及び98.5 µM であり、NHC の $AUC_{0-\infty}$は、32、95及び320 mg/kg でそれぞれ12.8、64及び280 µM·hr であった。また、MOV を静脈内投与した際、NHC の C_{max} は72.6 µM、$AUC_{0-\infty}$は37 µM·hr、$t_{1/2}$は1.1時間であった。

雄 SD ラットに NHC（10 mg/kg）を静脈内投与及び MOV（30 mg/kg）を経口投与した際のデータから、MOV を経口投与した際の NHC のバイオアベイラビリティを評価した。MOV を経口投与した際の NHC の C_{max} は16.7 µM、$AUC_{0-\infty}$は22.0 µM·hr であった。ラットに NHC を静脈内投与した際の NHC の血漿クリアランスは2.8 L/hr/kg、定常状態時の分布容積は2.8 L/kg、血漿中 effective half-life は3.5時間であった。MOV を経口投与した際の NHC のバイオアベイラビリティの平均値は52%と推定された。

4.2.2.2.3　イヌ

イヌに MOV を単回経口投与した際の MOV 及び NHC の薬物動態を評価した。また、MOV を経口投与した際のバイオアベイラビリティを NHC の曝露量として評価するため、NHC を静脈内投与した。NHC を8 mg/kg で単回静脈内投与又は MOV を30 mg/kg、100 mg/kg 及び300 mg/kg で単回経口投与した。なお、それぞれの用量で MOV を投与した後、7日間の休薬期間を設定した。NHC を静脈内投与した際の NHC の血漿クリアランスは0.9 L/hr/kg であり、非結合型 NHC のクリアランスは、イヌの糸球体ろ過速度の約8倍であることから、腎臓での糸球体ろ過が NHC の主要な消失経路ではないことが示唆された。MOV 及び NHC の血漿中濃度を投与後24時間まで測定し、薬物動態パラメータを算出した。経口投与した際の T_{max} は1 ± 0時間（30 mg/kg）、1.8 ± 0.5時間（100 mg/kg）、2 ± 0時間（300 mg/kg）であり、C_{max} は22.7 ± 5.1 µM（30 mg/kg）、109.4 ± 10.2 µM（100 mg/kg）、166.3 ± 22.2 µM（300 mg/kg）であった。また、AUC は78.5 ± 9.5 µM·hr（30 mg/kg）、475 ± 39.3 µM·hr（100 mg/kg）、905.4 ± 86.4 µM·hr（300 mg/kg）であった。MOV を30及び300 mg/kg の用量で経口投与した際、ほぼ用量に比例して曝露量（AUC 及び C_{max}）が増加したが、100 mg/kg の経口投与では30 mg/kg と比較して AUC 及び C_{max} は用量比以上に増加した。イヌの血漿中では低濃度の MOV も投与後8～12時間に検出され、AUC は NHC の AUC の1.8%～7.0%であった。

NHC の AUC に基づいて算出した各用量における MOV のバイオアベイラビリティは、それぞれ77%（30 mg/kg）、128%（100 mg/kg）及び89%（300 mg/kg）であった。

4.2.2.3　分布、血漿蛋白結合及び血球移行性

4.2.2.3.1　血漿蛋白結合

CD-1マウス、SD ラット、ビーグル犬、カニクイザル及びヒトの血漿（すべて K_2EDTA）、ヒト α_1-酸性糖蛋白及びヒト血清アルブミンに対する NHC の蛋白結合を評価した。各マトリックス中で2、20及び100 µM の NHC 並びに対照として2 µM のワルファリンの蛋白結合を評価した。すべての血漿蛋白に対する NHC の非結合型分率は、評価した濃度範囲において0.996～1.28（99.6%～128%）であり、NHC は血漿蛋白に結合しないことが示された（表 10）。

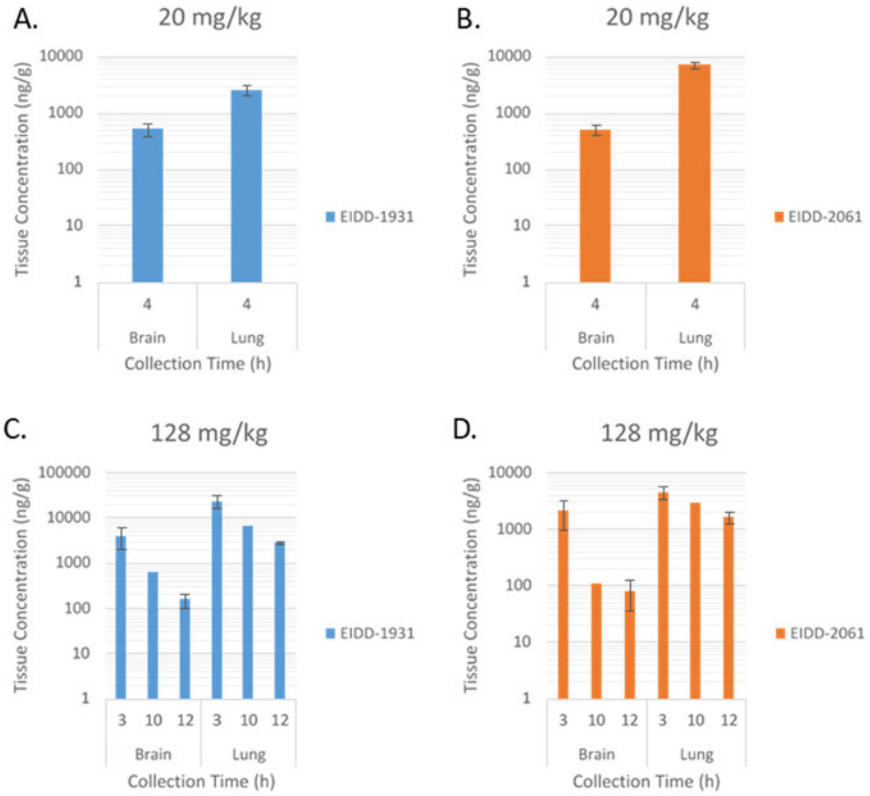
表 10　NHC の血漿蛋白に対する非結合型分率

マトリックス	NHC の非結合型分率（平均値 ± 標準偏差）		
	2 µM	20 µM	100 µM
CD-1マウス血漿	1.28 ± 0.09	1.06 ± 0.09	1.10 ± 0.16
SD ラット血漿	1.02 ± 0.08	1.07 ± 0.08	0.999 ± 0.104
ビーグル犬血漿	1.00 ± 0.16	0.996 ± 0.027	1.17 ± 0.18
カニクイザル血漿	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-酸性糖蛋白	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
NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、SD：Sprague-Dawley			

4.2.2.3.2　組織分布

ラット及びイヌに MOV を経口投与した際、血漿中の NHC は投与後1～3時間に C_{max} に到達した。その後、NHC は肺や脳を含む組織に広く分布し、各組織において細胞内に取り込まれ、5'-三リン酸化体である NHC-TP に変換された。図 9にフェレットに20 mg/kg（図 9A 及び B）及び128 mg/kg（図 9C 及び D）で MOV を単回投与した際の脳及び肺中の NHC 並びに NHC-TP の濃度を示す。また、各時点における NHC 及び NHC-TP の脳及び肺中濃度を表 11に示す。

図 9　フェレット脳及び肺における NHC 及び NHC-TP の組織内分布



EIDD-1931：*N*-ヒドロキシシチジン（NHC）、EIDD-2061：*N*-ヒドロキシシチジン 5'-三リン酸（NHC-TP）

表 11　各用量でのフェレットの脳及び肺中 NHC 及び NHC-TP 濃度

用量 (mg/kg)	採取時間（動物数）／ 図 6中の参照パネル	測定対象化合物	脳 (ng/g)	肺 (ng/g)
128	3時間（n = 3）／パネル C 10時間（n = 1）／パネル C 12時間（n = 2）／パネル C	NHC	3914.2 ± 1970.1 622.1 152.9 ± 54.4	22966.9 ± 7076.7 6662.0 2773.7 ± 165.9
128	3時間（n = 3）／パネル D 10時間（n = 1）／パネル D 12時間（n = 2）／パネル D	NHC-TP	2096.4 ± 1148 104.8 79.9 ± 44.9	4392.5 ± 1098.1 2895.1 1597.3 ± 364.4
20	4時間（n = 3）／パネル A	NHC	518.4 ± 137.4	2566.3 ± 492.5
	4時間（n = 3）／パネル B	NHC-TP	499.2 ± 99.8	6988.1 ± 748.7
平均値 ± 標準偏差 NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、NHC-TP：*N*-ヒドロキシシチジン 5'-三リン酸				

4.2.2.4　代謝

4.2.2.4.1　In vitro 代謝

MOV 及び NHC の代謝安定性

MOV は、血漿中又は細胞中のエステラーゼによって NHC に速やかに変換されるように設計されている。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で安定性を評価した。

マウス、ラット及びサルの血漿中での MOV（1 μM）の安定性は比較的低く（$t_{1/2}$は0.4時間以下）、これらの動物と比較して、ヒト及びイヌの血漿中ではより安定であった（$t_{1/2}$は1～3時間）。マウス、ラット、イヌ及びサルの肝ミクロソームにおける MOV の $t_{1/2}$は非常に短く、0.02～0.08時間であったが、ヒトの肝ミクロソームにおける $t_{1/2}$は1.2時間であった（表 12）。

表 12　血漿及び肝ミクロソームにおける MOV の代謝安定性

動物種	$t_{1/2}$（時間）	
	血漿	肝ミクロソーム
マウス	0.017	0.033
ラット	0.033	0.083
イヌ	3.2	0.017
サル	0.40	0.017
ヒト	1.05	1.22

MOV：Molnupiravir、$t_{1/2}$：半減期

MOV は、疑似胃液、疑似腸液及び10%ウシ胎児血清を添加した緩衝生理食塩水中でも安定であった（$t_{1/2}$は24時間超）。NHC は、血漿、全血、肝ミクロソーム、肝 S9画分及び小腸ミクロソームとインキュベートした際、いずれにおいても安定であった（表 13）。

表 13　NHC の血漿、全血並びに肝臓及び小腸ミクロソームにおける代謝安定性

動物種	$t_{1/2}$（時間）				
	血漿	全血	肝ミクロソーム	肝 S9画分	小腸ミクロソーム
マウス	No Data	>24	>24	No Data	>24
ラット	17	No Data	>24	>24	No Data
イヌ	>24	No Data	No Data	>24	No Data
サル	6.5	3	>24	>24	>24
ヒト	10	7	>24	20	>24

NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、$t_{1/2}$：半減期
NHC の濃度は血漿、肝ミクロソーム及び肝 S9画分では4 μM、全血では4 24 μM、小腸ミクロソームでは3 μM で評価した。

<u>組織培養細胞及び初代細胞における NHC の取込み及び代謝</u>

NHC は組織培養細胞に取り込まれ、薬理活性代謝物 NHC-TP に変換される［1］。様々な細胞株において、NHC-TP は濃度依存的に細胞内に蓄積し、10～20 μM の範囲内において C_{max} は約200～2,000 pmol/10^6 cells であった。T_{max} は評価した細胞株及び添加濃度に依存して、1～24時間の間で大きく異なっていた（表 14）。

MOV も組織培養細胞に取り込まれ、NHC に代謝された後、さらに NHC-TP に変換されたが、そのプロセスは NHC を添加した際と比較して遅かった（表 14）。

NHC は初代細胞にも取り込まれ、NHC-TP に変換された（表 15）。

NHC-TP の細胞内での安定性（$t_{1/2}$）は、正常ヒト星状膠細胞及びヒト気管支／気管上皮細胞で

は4～5時間であったが、初代肝細胞ではそれよりも著しく短かった（0.4～1.1時間）（表 16）。

表 14　組織培養細胞における NHC と MOV の取込み及び NHC-TP への変換

細胞株	添加化合物	添加濃度	測定対象化合物	C_{max} (pmol/10^6 cells)	T_{max} (時間)
A549	NHC	1 µM	NHC	67.0 ± 5.5	6
A549	NHC	1 µM	NHC-TP	186.8 ± 27.6	24
A549	NHC	10 µM	NHC	571.9 ± 354.1	6
A549	NHC	10 µM	NHC-TP	1866.5 ± 75.0	24
A549	NHC	100 µM	NHC	13215.9 ± 4067.1	6
A549	NHC	100 µM	NHC-TP	9766.6 ± 410.0	6
BEAS-2B	NHC	20 µM	NHC	36.6 ± 8.2	16
BEAS-2B	NHC	20 µM	NHC-TP	2062.6 ± 221.8	24
CEM	NHC	1 µM	NHC	BQL	NA
CEM	NHC	1 µM	NHC-TP	18.8 ± 8.2	3
CEM	NHC	10 µM	NHC	BQL	NA
CEM	NHC	10 µM	NHC-TP	158.4 ± 14.5	1
CEM	NHC	100 µM	NHC	9.5 ± 1.9	24
CEM	NHC	100 µM	NHC-TP	951.6 ± 249.2	3
CEM	MOV	20 µM	MOV	5.4 ± 1.2	4
CEM	MOV	20 µM	NHC	0.3 ± 0.05	3
CEM	MOV	20 µM	NHC-TP	171.3 ± 7.0	24
HepG2	NHC	20 µM	NHC	24.1 ± 1.0	6
HepG2	NHC	20 µM	NHC-TP	732.7 ± 2.9	6
HepG2	MOV	20 µM	MOV	18.9 ± 2.2	3
HepG2	MOV	20 µM	NHC	13.4 ± 0.6	16
HepG2	MOV	20 µM	NHC-TP	470.3 ± 14.1	24
Huh7	NHC	20 µM	NHC	133.9 ± 115.5	3
Huh7	NHC	20 µM	NHC-TP	2623.5 ± 487.0	6
Huh7	MOV	20 µM	MOV	77.5 ± 73.8	2
Huh7	MOV	20 µM	NHC	29.0 ± 1.7	24
Huh7	MOV	20 µM	NHC-TP	1113.3 ± 44.1	24
PC-3	NHC	20 µM	NHC	33.3 ± 7.7	6
PC-3	NHC	20 µM	NHC-TP	819.5 ± 16.8	6
Vero	NHC	1 µM	NHC	27.1 ± 11.4	1
Vero	NHC	1 µM	NHC-TP	240.2 ± 90.9	24
Vero	NHC	10 µM	NHC	248.2 ± 51.6	6
Vero	NHC	10 µM	NHC-TP	1629.4 ± 221.0	24
Vero	NHC	100 µM	NHC	3774.1 ± 1312.1	24
Vero	NHC	100 µM	NHC-TP	5105.3 ± 933.3	6

平均値 ± 標準偏差
BQL：定量下限未満、C_{max}：最高濃度、MOV：Molnupiravir、NA：該当せず、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、NHC-TP：*N*-ヒドロキシシチジン 5'-三リン酸、T_{max}：最高濃度到達時間

表 15 NHC の初代細胞への取込みと NHC-TP への同化

細胞株	添加化合物	濃度	測定対象化合物	C_{max} (pmol/10^6 cells)	T_{max} (時間)
正常ヒト星状膠細胞	$^{13}C_5$-NHC	20 µM	$^{13}C_5$-NHC	74.44 ± 23.26	6
			$^{13}C_5$-ウリジン	BQL	NA
			$^{13}C_5$-シチジン	BQL	NA
			$^{13}C_5$-UTP	9.43 ± 0.29	6
			$^{13}C_5$-CTP	21.61 ± 0.95	6
			$^{13}C_5$-NHC-TP	1673.28 ± 63.78	6
初代 hBTEC	NHC	20 µM	NHC	45.3 ± 7.91	4
			NHC-TP	2072.1 ± 327.4	6
	NHC	20 µM	NHC	92.69 ± 15.0	4
			NHC-TP	4632.9 ± 285.2	4
ヒト初代肝細胞	NHC	20 µM	NHC	20.4 ± 0.9	2
			NHC-TP	276 ± 72	4
	$^{13}C_5$-NHC	20 µM	$^{13}C_5$-NHC	84.5 ± 35.92	1
			$^{13}C_5$-ウリジン	BQL	NA
			$^{13}C_5$-シチジン	BQL	NA
			$^{13}C_5$-UTP	106.41 ± 7.09	6
			$^{13}C_5$-CTP	105.6 ± 7.06	6
			$^{13}C_5$-NHC-TP	118.39 ± 4.13	6
サル初代肝細胞	NHC	20 µM	NHC	18.9 ± 8.7	2
			NHC-TP	267 ± 36	1
	$^{13}C_5$-NHC	20 µM	$^{13}C_5$-NHC	26.9 ± 4.51	1
			$^{13}C_5$-ウリジン	BQL	NA
			$^{13}C_5$-シチジン	BQL	NA
			$^{13}C_5$-UTP	54.92 ± 0.58	6
			$^{13}C_5$-CTP	655.74 ± 22.10	6
			$^{13}C_5$-NHC-TP	578.23 ± 7.5	3
マウス初代肝細胞	NHC	20 µM	NHC	129 ± 3	24
			NHC-TP	33 ± 11.7	2
	$^{13}C_5$-NHC	20 µM	$^{13}C_5$-NHC	20.48 ± 4.03	6
			$^{13}C_5$-ウリジン	BQL	NA
			$^{13}C_5$-シチジン	2.7 ± 0.7	6
			$^{13}C_5$-UTP	90.18 ± 13.36	3
			$^{13}C_5$-CTP	706.48 ± 58.65	3
			$^{13}C_5$-NHC-TP	17.51 ± 2.74	6

平均値 ± 標準偏差
C_{max}：最高濃度、CTP：シチジン 5'-三リン酸、UTP：ウリジン 5'-三リン酸、BQL：定量下限未満、NA：該当せず、hBTEC：ヒト気管支／気管上皮細胞、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、NHC-TP：*N*-ヒドロキシシチジン 5'-三リン酸、T_{max}：最高濃度到達時間

表 16　添加化合物除去（洗浄）後の各初代細胞における NHC 及び NHC-TP の代謝安定性

細胞株	添加化合物	測定対象化合物	$t_{1/2}$（時間）
正常ヒト星状膠細胞	$^{13}C_5$-NHC	$^{13}C_5$-NHC	0.2
		$^{13}C_5$-NHC-TP	4.6
初代 hBTEC	NHC	NHC	0.2
		NHC-TP	4.9
ヒト初代肝細胞	$^{13}C_5$-NHC	$^{13}C_5$-NHC	0.2
		$^{13}C_5$-NHC-TP	1.1
サル初代肝細胞	$^{13}C_5$-NHC	$^{13}C_5$-NHC	0.5
		$^{13}C_5$-NHC-TP	0.7
マウス初代肝細胞	$^{13}C_5$-NHC	$^{13}C_5$-NHC	BQL†
		$^{13}C_5$-NHC-TP	0.4

† 添加化合物除去（洗浄）後の最初の測定時点（0.5時間）で定量下限未満
BQL：定量下限未満、hBTEC：ヒト気管支／気管上皮細胞、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、NHC-TP：*N*-ヒドロキシシチジン 5'-三リン酸、$t_{1/2}$：半減期

肝細胞における in vitro 代謝

雄 SD ラット、雄ビーグル犬、雄カニクイザル及びヒト（男女混合）の凍結肝細胞を用いて、[^{14}C]MOV（10 µM）の in vitro 代謝を検討した。2時間インキュベートした際、[^{14}C]MOV は肝細胞内で広範に代謝され、その代謝プロファイルはすべての動物種で定性的に類似していた。各肝細胞中の主要な代謝経路は NHC への加水分解であり、ラット、イヌ、サル及びヒト肝細胞でそれぞれ放射能の56%、73%、86%及び71%に相当した。ヒト肝細胞中ではウリジンも主要な代謝物として検出され、放射能の26%に相当した。シチジンはラット肝細胞中に検出された主要な代謝物であり、放射能の37%に相当した。いずれの動物種においても、インキュベーションにより検出された微量代謝物（放射能の10%未満）は[redacted]であった。本試験条件及び使用した LC-MS/MS 法では、[^{14}C]MOV を肝細胞懸濁液中でインキュベートした際に NHC-TP は検出されなかった。ヒト肝細胞とのインキュベーションで認められたすべての代謝物は、非臨床試験で用いた各動物種でも検出された。

4.2.2.4.2　In vivo 代謝

雄 BDC WH ラット及び無処置の雄ビーグル犬に1%メチルセルロースに溶解した[^{14}C]MOV を 30 mg/kg の用量で経口投与した際の MOV の in vivo 代謝を検討した。

BDC ラットに[^{14}C]MOV を30 mg/kg で経口投与した際、尿中の主要代謝物はウリジンの代謝物であるウラシル及び3-ウレイドプロピオン酸（それぞれ投与量の1.4%及び1.8%）であり、シチジン、NHC、NHC のグルクロン酸抱合体及び NHC のメチル化代謝物の尿中排泄率は比較的低かった（投与量の各1%未満）。ウラシルは糞中でも放射能の主要成分（投与量の4.6%）であり、少量の3-ウレイドプロピオン酸（投与量の1%未満）及び未知の代謝物（投与量の1.4%）が糞中に認められた。ラット血漿中に認められた投与薬物由来の主要成分はシチジン、ウリジン及び3-ウレイドプロピオン酸（それぞれ放射能の53%、21%及び14%）であり、少量のウラシル及び NHC（放射能の各10%未満）も認められた。

無処置のイヌに[^{14}C]MOV を30 mg/kg で経口投与した際、尿中の主要代謝物は NHC（投与量の

8%）であった。比較的少量の3-ウレイドプロピオン酸も検出され（投与量の1%未満）、少量の未知の代謝物も（投与量の1%未満）認められた。投与2時間後のイヌ血漿中の主要な投与薬物由来成分は NHC（放射能の96%）であり、少量のシチジン及び微量の MOV も検出された。

ラットにおいて[^{14}C]ウラシル及び3-ウレイドプロピオン酸が、イヌにおいて[^{14}C]3-ウレイドプロピオン酸が認められたことから、これらの試験で投与された[^{14}C]MOV の一部は、in vivo における既知のウラシルの代謝経路を経て、最終的に[^{14}C]CO_2として放出されたことが示唆された［59］。

4.2.2.5　排泄及びマスバランス

雄 BDC WH ラット及び無処置の雄ビーグル犬に1%メチルセルロースに溶解した[^{14}C]MOV を 30 mg/kg の用量で経口投与した際の MOV の in vivo における排泄及びマスバランスを検討した。

BDC ラットに[^{14}C]MOV を経口投与した際、投与後72時間までの総排泄率の平均値は67%であり、胆汁、尿及び糞中にそれぞれ投与量の0.2%、5.5%及び6.8%が排泄され、屍体からの回収率は54%であったことから、投与した放射能の大部分が体内に残留することが示された（表 17）。

イヌに[^{14}C]MOV を経口投与した際、投与後96時間までの総排泄率の平均値はわずか9.9%であり、尿及び糞中にそれぞれ投与量の9%及び0.5%が排泄されたことから、投与した放射能の大部分が体内に残留することが示された（表 17）。

In vitro における[^{14}C]MOV の主要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った［60］。また、[^{14}C]MOV 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、これらの試験では、[^{14}C]MOV が代謝された結果として、[^{14}C]CO_2として放出されることも考えられた。

表 17　BDC ラット及び無処置イヌに[^{14}C]MOV を経口投与した際の放射能の排泄率

動物種	カニューレ処置の有無	投与量に占める割合（%）					
		胆汁	尿	糞便	ケージ洗浄液	屍体	全体
ラット[a]	処置あり	0.18 ± 0.04	5.48 ± 0.38	6.82 ± 3.59	0.22 ± 0.08	54.26 ± 12.26	66.96 ±9.66
イヌ[b]	無処置	NA	8.92 ± 0.28	0.52 ± 0.21	0.44 ±0.13	NA	9.89 ± 0.48

BDC：胆管カニューレ処置、MOV：Molnupiravir、NA：該当せず
[a]　平均値 ± 標準偏差（n = 4）
[b]　平均値 ± 標準偏差（n = 3）

4.2.3　薬物間相互作用試験

4.2.3.1　体内動態に関連する代謝酵素及びトランスポーター

体内動態に関連する代謝酵素はまだ同定してはいないが、血漿又は細胞内エステラーゼが吸収又は初回通過時の MOV から NHC への速やかな加水分解に関与し、細胞内でリン酸化酵素及び脱リン酸化酵素が NHC から NHC-TP への代謝反応に関与する可能性が高いと考えている。

In vitro において、一連のヒトヌクレオシドトランスポーター、BCRP 及び P-gp の MOV 及び NHC に対する基質認識性を評価した。

MOV 及び NHC の取込みは、ヒト CNT1、CNT2又は CNT3及びヒト ENT1又は ENT2を安定的に発現させた MDCKII 細胞、並びにトランスポーター非発現の MDCKII 細胞を用いて評価した。評価した条件下において、MOV はヒト CNT1による基質認識性が比較的低く、また、CNT2、CNT3、ENT1又は ENT2の基質ではなかった。一方、NHC は CNT1、CNT2、CNT3及び ENT2の基質であり、得られたデータからは ENT1の基質である可能性も否定できなかった。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考え合わせると、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［61、62、63］。

また、ヒト P-gp 又はヒト BCRP を発現させたバキュロウイルス感染ヨトウガ（Sf9）細胞から単離した膜小胞における MOV 及び NHC の取込みを評価した。検討した条件下において、MOV 及び NHC はヒト P-gp 及び BCRP の基質ではなかった。

4.2.3.2　代謝酵素及びトランスポーターの阻害

4.2.3.2.1　CYP の阻害

ヒト肝ミクロソームを用いて、MOV 及び NHC の CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4の酵素活性に対する可逆的阻害作用を評価した。MOV 及び NHC による阻害作用を0.13～100 µM の濃度範囲で評価した。MOV 及び NHC は、100 µM においても評価したすべての CYP 分子種の活性に対する阻害率は50%未満であったため、IC_{50}値はすべて100 µM 超であった。

また、ヒト肝ミクロソームを用いた MOV 及び NHC によるヒト CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4の酵素活性に対する時間依存的阻害作用を不活性化速度定数に基づいて評価した。10及び50 µM の濃度において、MOV 及び NHC は評価したいずれの CYP 分子種に対しても時間依存的な阻害作用を示さなかった。

これらの結果から、MOV 及び NHC は、CYP に対する阻害作用による薬物相互作用を引き起こす可能性が低いことが示された。

4.2.3.2.2　トランスポーターの阻害

ヒトトランスポーターである OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2-K、BCRP、P-gp 及び MRP2に対する MOV 及び NHC の阻害作用を in vitro で検討した。

これらの評価において、MOV 及び NHC は、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2-K 及び MRP2に対して阻害作用を示さず、IC_{50}値は評価した最高濃度である100 µM を上回った。また、P-gp 及び BCRP に対しても阻害作用を示さず、IC_{50}値は評価した最高濃度1,000 µM を上回った。

4.2.3.3　代謝酵素及びトランスポーターの誘導

4.2.3.3.1　CYP の誘導

3ロット分のヒト凍結肝細胞を用いて、MOV によるヒト CYP1A2、2B6及び3A4の活性の誘導の可能性を評価した。CYP1A2、2B6及び3A4の選択的なプローブ基質を用いた酵素活性の変化並びに RT-PCR 法により CYP1A2、2B6及び3A4の mRNA 量の変化を定量することによって誘導作用を評価した。肝細胞に2、10及び50 µM の MOV を添加し、48時間インキュベートした。3ロットの肝細胞のいずれにおいても MOV は CYP1A2、2B6及び3A4の酵素活性及び mRNA を誘導しなかった。

さらに、3例のドナーから採取したヒト凍結肝細胞を用いてヒト CYP 分子種（1A2、2B6及び3A4）に対する MOV 及び NHC の誘導作用を評価した。評価した最高濃度（20 µM）までの濃度で、MOV 及び NHC は評価に用いた3ロットすべてにおいて、CYP1A2、2B6及び3A4の mRNA 量及び酵素活性の誘導作用を示さなかった。

これらの結果から、MOV 及び NHC は、CYP の誘導作用による薬物相互作用を引き起こす可能性が低いことが示された。

4.3　毒性及びトキシコキネティクス

4.3.1　毒性試験の概要

MOV の毒性を、一連の遺伝毒性試験（細菌を用いた復帰突然変異試験、in vitro 及び in vivo 小核試験、in vivo Pig-a 突然変異試験並びに Big Blue® トランスジェニックラットを用いた in vivo 突然変異試験）、探索的な7日間投与忍容性／用量設定／TK 試験、反復投与毒性試験（ラットを用いた3ヵ月間投与までの試験並びに rasH2野生型マウス及びイヌを用いた1ヵ月間投与試験）、雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で評価した。NHC の臨床曝露比を、COVID-19患者に臨床用量の800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量（AUC：75.6 µM·hr 及び C_{max}：10.8 µM）に基づいて算出し、表 51に示した。MOV は速やかに加水分解されて NHC となり、ヒトの血漿中ではほとんど検出されない（LLOQ：5 ng/mL、0.0152 µM）ことから、MOV の臨床曝露比は算出していない。

MOV の毒性試験プログラムの一環として実施した試験の概要を表 18に示す。

重要な毒性試験はいずれも GLP の原則に準拠して実施した。また、試験は[redacted]社（[redacted]、米国）、[redacted]社（[redacted]、米国）、[redacted]社（[redacted]、米国）、[redacted]社（[redacted]、米国）、[redacted]社（[redacted]、米国）、[redacted]社（[redacted]、米国）、Merck Research Laboratories 社（West Point, Pennsylvania、米国）、[redacted]社（[redacted]、カナダ）で実施した。米国及びカナダは OECD の加盟国であるため、OECD データ相互受入れ制度が適用される。すべての GLP 適用試験の報告書は GLP 遵守の陳述書を含む。

表 18 MOV の毒性試験一覧

試験の種類／期間	投与経路	試験系	用量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	試験番号、試験実施施設（GLP 適用状況）
NHC の単回投与（Phase A）及び反復投与（Phase B）用量設定及び TK 試験					
Phase A：単回投与試験 Phase B：7日間投与試験	経口（強制）	マウス /Crl:CD1® (ICR)	500, 1,000, 1,500, 2,000 0, 200, 500, 1,000	NA	TT #[redacted]-7850 [redacted] USA（GLP 非適用）
MOV の単回投与（Phase A）及び反復投与（Phase B）用量設定及び TK 試験					
Phase A：単回投与試験 Phase B：7日間投与試験	経口（強制）	ラット /Hsd:SD	500, 1,000, 1,500, 2,000 0, 200, 700, 2,000	NA	TT #[redacted]-7825 [redacted], USA（GLP 非適用）
Phase A：単回投与試験 Phase B：7日間投与試験	経口（強制）	イヌ（ビーグル）	300, 500, 1,000, 2,000 0, 100, 300, 1,000	NA	TT #[redacted]-7826 [redacted], USA（GLP 非適用）
反復投与毒性及び TK 試験					
28日間投与毒性試験	経口（強制）	マウス/野生型 CByB6F1 Tg(HRAS)2Jic	0, 100, 300, 700, 2, 000	300	TT #[redacted]-9037 [redacted] USA（GLP 適用）[a]
28日間投与毒性及び14日間回復性試験	経口（強制）	ラット /Hsd:SD	0, 50, 150, 500	≧500	TT #[redacted]-7814 [redacted], USA（GLP 適用）
3ヵ月間投与毒性試験	経口（強制）	ラット /Crl:CD(SD)	0, 150（雄）, 200（雌）, 500, 1,000	雌：500 雄：150	TT #[redacted]-1014 Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania, USA（GLP 適用）
28日間投与毒性及び28日間回復性試験[b]	経口（強制）	イヌ（ビーグル）	0, 6, 17, 50	6	TT #[redacted]-7815 [redacted], USA（GLP 適用）
遺伝毒性試験					
NHC の細菌を用いた復帰突然変異試験	in vitro	ネズミチフス菌（TA1537, TA98, TA100, TA1535）及び大腸菌（WP2uvrA）	1.5~5,000 µg/plate +/-S9	陽性（WP2uvrA +/-S9） 陰性（TA98, TA100, TA1535, TA1537 +/-S9）	TT #[redacted]-7851 [redacted], USA（GLP 非適用）
MOV の細菌を用いた復帰突然変異試験	in vitro	ネズミチフス菌（TA1537, TA98, TA100, TA102, TA1535）及び大腸菌（WP2uvrA）	25~5,000 µg/plate（WP2uvrA, TA102 +/-S9） 1~1,000 µg/plate（TA1537, TA98, TA100, TA1535 +S9） 50~5,000 µg/plate（TA1537, TA98, TA100, TA1535 -S9）	陽性（TA102, WP2uvrA +/-S9） 陰性（TA1537, TA98, TA100, TA1535 +/-S9）	TT #[redacted]-7810 [redacted] USA（GLP 適用）[c]

表 18 MOV の毒性試験一覧（続き）

試験の種類／期間	投与経路	試験系	用量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	試験番号、試験実施施設（GLP 適用状況）
遺伝毒性試験（続き）					
小核試験	in vitro	TK6細胞	4時間処理（-S9）：82.5, 165, 330 µg/mL 4時間処理（+S9）：2.58, 20.6, 124 µg/mL 27時間処理（-S9）：2.58, 61.9, 248 µg/mL	陰性	TT #[redacted]-7806 [redacted] USA （GLP 適用）[d]
小核試験	経口（強制）	ラット /Crl:CD(SD)	0, 500, 1,000, 2,000	陰性	TT #[redacted]-7816 [redacted] USA （GLP 適用）[e]
哺乳類末梢血赤血球を用いた Pig-a 突然変異試験	経口（強制）	ラット /Crl:CD(SD)	0, 50, 150, 500	不確か[f]	TT #[redacted]-7808 [redacted] Canada （GLP 適用）[e]
cII 遺伝子座における in vivo 突然変異試験	経口（強制）	ラット /Big Blue®トランスジェニック Fischer 344	0, 50, 150, 500	陰性	TT #[redacted]-9025 [redacted], USA （GLP 適用）
生殖発生毒性試験					
雌の受胎能・初期胚発生に関する試験	経口（強制）	ラット /Crl:CD(SD)	0, 100, 250, 500	一般毒性・生殖毒性：≧500	TT #[redacted]-9000 [redacted] USA （GLP 適用）[g]
雄の受胎能・初期胚発生に関する試験	経口（強制）	ラット /Crl:CD(SD)	0, 100, 250, 500	一般毒性・生殖毒性：≧500	TT #[redacted]-9012 [redacted] USA （GLP 適用）[g]
胚・胎児発生に関する予備試験	経口（強制）	ラット /Crl:CD(SD)	0, 100, 200, 500, 1,000	NA	TT #[redacted]-7054 Merck Research Laboratories West Point, Pennsylvania, USA（GLP 適用）[h]
胚・胎児発生に関する評価試験	経口（強制）	ラット /Crl:CD(SD)	0, 100, 250, 500	母動物毒性・発生毒性：250	TT #[redacted]-7000 Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania, USA（GLP 適用）[h]
胚・胎児発生に関する予備試験	経口（強制）	ウサギ (Dutch Belted)	0, 60, 200, 500, 1,000	NA	TT #[redacted]-7064 Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania, USA（GLP 適用）[i]

表 18 MOV の毒性試験一覧（続き）

試験の種類／期間	投与経路	試験系	用量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	試験番号、試験実施施設（GLP 適用状況）
生殖発生毒性試験（続き）					
胚・胎児発生に関する評価試験	経口（強制）	ウサギ (Dutch Belted)	0, 125, 400, 750	母動物毒性：125 発生毒性：400	TT #[redacted]-7010 Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania, USA（GLP 適用）[j]
その他の毒性試験					
光反応性（ROS）試験	in vitro	NA	200 µM	光反応性なし	TT #[redacted]-7814 Merck Research Laboratories West Point, Pennsylvania, USA（GLP 非適用）
その他の TK 試験					
7日間投与 TK 試験	経口（強制）	マウス/野生型 CByB6F1 Tg(HRAS)2Jic	100, 300, 700, 2,000	NA	TT #[redacted]-9011 [redacted], USA（GLP 適用）
探索的5日間投与 TK 試験	経口（強制）	ラット /Crl:CD(SD), ラット /Fischer 344: F344/NHsd	50, 150, 500	NA	TT #[redacted]-1015 Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania, USA（GLP 非適用）
探索的14日間投与 TK 及び忍容性試験	経口（強制）	ウサギ/非妊娠 (Dutch Belted)	0, 3, 30, 300, 1,000	NA	TT #[redacted]-7043 Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania, USA（GLP 非適用）
その他の試験					
7日間投与用量設定試験	経口（強制）	ラット /Fischer 344: F344/NHsd	0, 250, 500	NA	TT #[redacted]-9027 [redacted] USA（GLP 非適用）
cII 遺伝子座における in vivo 突然変異試験（生前検査部分のみ）	経口（強制）	ラット /Big Blue®トランスジェニック Fischer 344	0, 50, 150, 500	NA	TT #[redacted]-9047 [redacted] USA（GLP 適用）[k]
7日間投与忍容性試験	経口（強制）	サル（アカゲザル）	150, 300, 500	≧500	TT #[redacted]-7817 [redacted] USA（GLP 非適用）

表 18 MOV の毒性試験一覧（続き）

[redacted]：[redacted]、FDA：米国食品医薬品局、GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、[redacted]：[redacted]、MOV：Molnupiravir、[redacted]：[redacted]、NA：該当なし、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、ROS：活性酸素種、SD：Sprague-Dawley、SN：試験番号、TK：トキシコキネティクス

[a] rasH2野生型マウスを用いた28日間投与毒性試験（TT #[redacted]-9037）では、[redacted]GLP に準拠して実施した。

[b] イヌの28日間投与毒性試験（TT #[redacted]-7815）の50 mg/kg/日群では投与12又は14日に、17 mg/kg/日群では投与21日（雄）又は22日（雌）に最終投与を実施した。

[c] 細菌を用いた in vitro 復帰突然変異試験（TT #[redacted]-7810）では、[redacted]GLP に準拠して実施した。[redacted]

[d] TK 6細胞を用いた in vitro 小核試験（TT #[redacted]-7806）では、[redacted]GLP に準拠して実施した。[redacted]

[e] In vivo 小核試験（TT #[redacted]-7816）及び in vivo Pig-a 突然変異試験（TT #[redacted]-7808）では、[redacted]GLP に準拠して実施した。

[f] In vivo Pig-a 突然変異試験（TT #[redacted]-7808）では、変異原性についての陰性又は陽性の基準をいずれも満たしていないため、結果は不確かと判定した。

[g] 受胎能・初期胚発生に関する試験（TT #[redacted]-9000及び TT #[redacted]-9012）では、[redacted]GLP に準拠して実施した。

[h] ラットを用いた胚・胎児発生に関する予備試験（TT #[redacted]-7054）及び評価試験（TT #[redacted]-7000）では、[redacted]GLP に準拠して実施した。

[i] ウサギを用いた胚・胎児発生に関する予備試験（TT #[redacted]-7064）では、[redacted]GLP に準拠して実施した。

[j] ウサギを用いた胚・胎児発生に関する評価試験（TT #[redacted]-7010）では、[redacted]GLP に準拠して実施した。

[k] 生前検査部分のみの *cII* 遺伝子座における in vivo 突然変異試験（TT #[redacted]-9047）では、[redacted]GLP に準拠して実施した。

4.3.2　単回投与毒性試験

単回投与毒性は、マウス、ラット及びイヌを用いた用量設定試験の Phase A 試験部分で評価した。マウスを用いた NHC の単回投与（Phase A）試験（TT #[redacted]-7850）では、Crl:CD1マウス（各群雌雄各3匹）に500、1,000、1,500又は2,000 mg/kg の用量で単回投与した。500及び1,000 mg/kg の忍容性は良好であったが、1,500及び2,000 mg/kg で平均摂餌量及び／又は平均体重に用量制限毒性が認められた。

ラットを用いた MOV の単回投与（Phase A）試験（TT #[redacted]-7825）では、SD ラット（各群雌雄各2匹）に500、1,000、1,500又は2,000 mg/kg の用量で単回投与した。Phase A 試験中に死亡は認められず、MOV に関連した唯一の変化は、2,000 mg/kg で投与後初期の数日間にみられた雌雄の平均体重の減少（数グラム）であり、それぞれ摂餌量の減少（30%）と関連していた。

イヌを用いた MOV の単回投与（Phase A）試験（TT #[redacted]-7826）では、ビーグル（各群雌雄各1匹）に300、500、1,000又は2,000 mg/kg の用量で単回経口投与した。死亡は認められず、一般状態の変化は、300 mg/kg 以上でみられた嘔吐及び軟便を含む消化管でのごく軽度の一過性の影響のみ

であった。Phase A 試験では、いずれの動物も試験3日まで体重の減少がみられ、これに関連して摂餌量の減少も認められた。

4.3.3　反復投与毒性試験

4.3.3.1　NHC のマウスの7日間経口投与用量設定試験（最大耐量検討試験を含む）（TT #[redacted]-7850）

GLP 非適用の本試験では、NHC をマウスに (1) 単回強制経口投与した際の NHC の最大耐量を特定するための Phase A 試験と、(2) 1日1回7日間強制経口投与した際の NHC の毒性及び TK プロファイルを評価する Phase B 試験を実施した。

Phase A 試験（各群雌雄各3匹）で1,500及び2,000 mg/kg/日の用量で平均摂餌量及び体重に用量制限毒性が認められた結果に基づき、Phase B 試験（各群雌雄各10匹）では200、500及び1,000 mg/kg の用量を選択し、マウスに1日1回7日間連日投与した。標準的な生前検査パラメータについて評価した後、網羅的な肉眼的病理検査及び臓器重量測定を実施した。病理組織学的検査は実施しなかった。採取した試料で血漿中 NHC 濃度を測定した。投与後4及び8時間に組織内 NHC 及び NHC-TP 濃度測定のため凍結組織（肝臓、肺、脾臓、脳、腎臓及び心臓）を採取した。これらの組織における NHC 及び NHC-TP の濃度はおおむね用量に比例し、NHC 及び NHC-TP の濃度は脾臓で最も高く（NHC-TP 濃度：0.4～1.0 µM）、肝臓で最も低かった（NHC-TP 濃度：0.01～0.05 µM）。

いずれの試験においても死亡は認められなかった。Phase A 試験の500及び1,000 mg/kg での忍容性は良好であった。1,500 mg/kg 以上の群の雌雄で摂餌量減少、雌で体重減少、2,000 mg/kg 群の雄で体重増加量の減少が認められた。

Crl:CD1マウスに被験物質の NHC を7日間反復投与した Phase B 試験において、200、500及び1,000 mg/kg/日の用量で良好な忍容性が認められた。投与7日（又は投与1日）の血漿中 NHC 濃度に性差は認められなかった。投与7日に曝露量のわずかな増加が認められ、これは低用量域でより顕著であった。投与1日の AUC に対する投与7日の AUC 比は、1,000、500及び200 mg/kg を投与したマウスでそれぞれ1.1、1.4及び1.8であった。一般状態、平均体重、平均摂餌量、臨床検査（血液学的検査、血液化学的検査、尿検査）、病理学的パラメータ（肉眼的検査所見及び臓器重量）に被験物質に関連した影響は認められなかった。

したがって、本試験における最大耐量は1,000 mg/kg/日（投与7日の NHC の $AUC_{0\text{-}24hr}$：142.35 µM·hr、C_{max}：51.31 µM）であった。

4.3.3.2　rasH2野生型マウスの28日間経口投与毒性試験（TT #[redacted]-9037）

本試験の目的は、CByB6F1Tg(HRAS)2Jic 野生型マウスに MOV を1日1回28日間経口投与した際の毒性及び TK プロファイルを評価することである。試験デザインを表 19に示す。

表 19 試験デザイン-毒性評価及び TK 評価（TT #[redacted]-9037）

被験物質	投与量（mg/kg/日）	投与容量（mL/kg）	投与濃度（mg/mL）	動物数			
				毒性評価		TK 評価	
				雄	雌	雄	雌
媒体対照[a]	0	10	0	10	10	3	3
MOV	100	10	10	10	10	18	18
MOV	300	10	30	10	10	18	18
MOV	700	10	70	10	10	18	18
MOV	2,000	10	200	10	10	18	18

MOV：Molnupiravir
[a] 1%メチルセルロース（400 cps）／逆浸透水

毒性は、死亡、一般状態、体重、摂餌量、臨床検査及び病理検査の結果に基づいて評価した。加えて、血漿中 MOV 濃度を測定した。

試験期間中に死亡は認められなかった。一般状態及び平均摂餌量に MOV に関連した変化は認められなかった。加えて、臨床検査、臓器重量、肉眼的病理所見及び病理組織学的所見に MOV に関連した変化は認められなかった。

雄の投与1～29日の平均体重増加量が100、300、700及び2,000 mg/kg/日群で減少（対照群と比較してそれぞれ-28%、-24%、-56%及び-77%）し、700及び2,000 mg/kg/日群では統計学的に有意な減少であった。雌では、700及び2,000 mg/kg/日群で平均体重増加量の減少（いずれも-30%）が認められ、100及び300 mg/kg/日群では同変化は認められなかった。平均摂餌量に関連する減少は認められなかった。

血漿中 MOV の TK パラメータを表 20に示す。

表 20　マウスに MOV を経口投与した際の投与 28 日の血漿中 MOV の TK パラメータ（TT #[redacted]-9037）

投与量（mg/kg/日）	群	パラメータ	単位	雌		雄		雌雄合算	
				平均	標準誤差	平均	標準誤差	平均	標準誤差
100	2	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]
		C_{max}	μM	0.0442	0.00428	0.0331	0.00422	0.0387	0.00366
		T_{max}	時間	0.500	NC	0.500	NC	0.500	NC
300	3	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	0.0928	NC	0.109	0.0157	0.107	0.0130
		C_{max}	μM	0.132	NC	0.187	0.0270	0.173	0.0236
		T_{max}	時間	0.500	NC	0.500	NC	0.500	NC
700	4	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	NC[b]	NC[b]	0.378	0.0698	0.332	0.0705
		C_{max}	μM	0.225	0.335	0.409	0.0435	0.317	0.0478
		T_{max}	時間	0.5	NC	0.500	NC	0.500	NC
2, 000	5	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	1.38	0.264	NC[b]	NC[b]	1.45	0.221
		C_{max}	μM	0.833	0.243	1.42	0.566	1.12	0.333
		T_{max}	時間	1.00	NC	0.5	NC	0.500	NC

$AUC_{0\text{-}24hr}$：投与後0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、MOV：Molnupiravir、NC：算出せず、TK：トキシコキネティクス、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
[a] データが不十分（投与後1時間の MOV 濃度は生体試料中濃度測定法の定量下限未満）であったため、算出せず。
[b] データが不十分（一部の試料採取量が濃度測定を完了するのに不十分）であったため、算出せず
媒体対照群の全例で、血漿中 MOV 濃度は生体試料中濃度測定法の定量下限未満であった。

比較可能な用量で、血漿中 MOV の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} の平均値に性差は認められなかった。したがって、MOV に関する結果及び結論では、雌雄合算したデータに基づいて評価した。血漿中 MOV の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 平均値は300～2,000 mg/kg/日の範囲で用量比を上回っていたが、血漿中 MOV の C_{max} 平均値は100～2,000 mg/kg/日の範囲でほぼ用量に比例していた。生体試料中濃度測定の問題により、NHC の TK パラメータは算出できなかった。rasH2野生型マウスの7日間経口投与 TK 試験（TT #[redacted]-9011）では、100、300、700又は2,000 mg/kg/日の用量で投与した際の NHC の TK データが得られている（4.3.8.3.2項）。

以上、rasH2野生型マウスに MOV を0、100、300、700又は2,000 mg/kg/日の用量で1日1回28日間経口投与したところ、雄の全用量群並びに雌の700及び2,000 mg/kg/日群で平均体重増加量の減少がみられた。したがって、これらの結果に基づき、雌での無影響量は300 mg/kg/日であり、雄では無影響量を特定できなかった。700 mg/kg/日以上で毒性学的に意義のある体重増加量の減少（少なくとも-30%）が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに300 mg/kg/日［rasH2野生型マウスの7日間経口投与 TK 試験（TT #[redacted]-9011）から外挿した NHC の $AUC_{0\text{-}24hr}$（4.3.8.3.2項）はヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の1倍に相当］であった。

4.3.3.3　ラットの7日間経口投与用量設定試験（最大耐量検討試験を含む）（TT #[redacted]-7825）

GLP 非適用の本試験は、MOV をラットに (1) 単回強制経口投与した際の MOV の最大耐量を

特定するための Phase A 試験と、(2) GLP 適用のラットの28日間投与毒性試験の投与量を選択するため、1日1回7日間強制経口投与した際の MOV 及び NHC の毒性及び TK プロファイルを評価する Phase B 試験を実施した。

Phase A 試験で、SD ラット（各群雌雄各2匹）に MOV を500、1,000、1,500又は2,000 mg/kg の用量で単回投与した。Phase A 試験の結果に基づき、Phase B 試験の毒性評価動物（各群雌雄各5匹）に0、200、700又は2,000 mg/kg/日の用量で1日1回7日間連日投与した。標準的な生前検査パラメータについて評価した後、網羅的な肉眼的病理検査及び臓器重量測定を実施した。病理組織学的検査は実施しなかった。血漿中 MOV 及び NHC 濃度は測定した。

いずれの試験においても、死亡は認められなかった。Phase A 試験中にみられた MOV に関連した変化は、2,000 mg/kg/日の投与後初期の数日間にみられた雌雄の平均体重の減少（数グラム）であり、それぞれ摂餌量の減少（30%）と関連していた。

Phase B 試験では、MOV に関連した一般状態の変化（被毛の汚れ、立毛、粗毛及び脱水を示す変化）が、主に2,000 mg/kg/日群の雄で投与終了時付近にみられた。Phase B 試験終了時の平均体重は、2,000 mg/kg/日群の雄で対照群よりも15%低かった（P<0.01）が、これは同群の摂餌量の明らかな減少に関連していた。2,000 mg/kg/日群の雌では、Phase B 試験中の平均摂餌量に、散発的に統計学的に有意な減少が認められたが、体重への明らかな影響は認められなかった。

臨床検査では、Phase B 試験終了時に、2,000 mg/kg/日群の雄で血液学的検査値に統計学的に有意な変化が認められ、最も顕著な変化は網状赤血球数（平均値）の減少（89%）であった。同群の雌でも網状赤血球数は統計学的に有意に減少したが、その値は背景値の範囲内であった。2,000 mg/kg/日群の雄で、対照群と比較して白血球数及びリンパ球の絶対数が減少（52%）した。血液化学的検査では、2,000 mg/kg/日群の雄で ALT（同時対照群と比べて2倍）及び AST（同1.86倍）の統計学的に有意な増加、同群の雌で ALT（同1.86倍）、カルシウム（同1.12倍）、グルコース（同3.4倍）及び無機リン（同1.17倍）の増加がみられた。

肉眼的病理検査では、MOV に関連した変化として、2,000 mg/kg/日群で胃の内容物による膨満（雄でより大きな影響）及び一部の雄の肺に斑紋又は暗色巣がみられた。臓器重量では、MOV に関連した変化として、2,000 mg/kg/日群の雌雄で脾臓重量の減少、雄で脳、肺及び副腎重量の増加、並びに精巣及び精巣上体重量の減少が認められた。

TK パラメータを表 21及び表 22に示す。

表 21　ラットに MOV を単回経口投与した際の血漿中 NHC の TK パラメータ（TT #[redacted]-7825）

投与量 （mg/kg）	性別	T_{max} （時間）	C_{max} （μM）	$AUC_{0\text{-}24hr}$ （μM·hr）
200	雄	1	85.8	205
	雌	0.5	90.3	101
700	雄	0.5	369	960
	雌	0.5	414	706
2,000	雄	0.5	764	2180
	雌	0.5	696	1271

$AUC_{0\text{-}24hr}$：投与後0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、MOV：Molnupiravir、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、TK：トキシコキネティクス、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

表 22　ラットに MOV を 7 日間経口投与した際の血漿中 NHC の TK パラメータ（TT #[redacted]-7825）

投与量 （mg/kg/日）	性別	T_{max} （時間）	C_{max} （μM）	$AUC_{0\text{-}24hr}$ （μM·hr）
200	雄	1	63.2	172
	雌	1	62.1	96
700	雄	1	399	1461
	雌	0.5	209	436
2,000	雄	2	916	6917
	雌	2	1057	4642

$AUC_{0\text{-}24hr}$：投与後0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、MOV：Molnupiravir、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、TK：トキシコキネティクス、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

MOV の単回又は反復経口投与後、プロドラッグの MOV は200 mg/kg 群のラットの血漿中に検出されなかったが、700及び2,000 mg/kg 群ではいくつかの時点（検体）の血漿中に非常に低いレベルで定量可能であった。MOV の単回投与後の血漿中 NHC の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は雌雄ともに用量にほぼ比例して増加した。MOV を7日間連日反復投与した際の血漿中 NHC の C_{max} は用量比をわずかに上回る値で増加した。投与7日の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、雌雄ともに用量比を上回る値で増加した。投与1日と比較して投与7日の C_{max} に意義がある増加は認められなかった。200及び700 mg/kg/日の投与で、投与1日と比較して投与7日の $AUC_{0\text{-}24hr}$ に増加は認められなかった。2,000 mg/kg/日の投与では、投与7日の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は投与1日の3.4倍であった。雄の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は雌の1.4～3.4倍であったが、この比に用量依存性は認められなかった。

以上、2,000 mg/kg/日の投与では、雄で一般状態の変化及び明らかな体重減少とともに網状赤血球数、白血球数及びリンパ球絶対数の減少を含む血液学的パラメータの変化がみられた。加えて、2,000 mg/kg/日群の雄で、肝酵素（ALT 及び AST）のごく軽度の増加を含む血液化学的検査の変化が認められた。2,000 mg/kg/日群の雌では、ALT、カルシウム、グルコース、無機リンの軽度の増加が認められたのみであった。2,000 mg/kg/日で雄と比較して雌の忍容性が良好であったことは、雄と比較して雌の曝露量が1.4～3.4倍低かったことに起因すると考えられる。

4.3.3.4　ラットの28日間経口投与毒性試験（14日間回復性試験を含む）（TT #[redacted]-7814）

本試験は、ラットに MOV を1日1回28日間強制経口投与した際の MOV 及び NHC の毒性及び TK プロファイルを評価するために実施した。

Crl:CD(SD) ラットを各群雌雄各15匹の4群に割り付け、媒体（1.0%メチルセルロース／イオン交換水）又は MOV を50、150若しくは500 mg/kg/日の用量で投与した。投与容量は10 mL/kg とした。各群雌雄各5匹は、14日間の休薬期間における回復性を評価した。全身曝露は、TK サテライト群として、媒体対照群では雌雄各3匹及び MOV 投与群では各群雌雄各9匹を追加して評価した。高用量は、ラットの7日間投与用量設定試験（TT #[redacted]-7825）の2,000 mg/kg/日群で認められた毒性所見に基づいて選択した。

毒性は、死亡、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、臨床検査及び病理検査の結果に基づいて評価した。また、媒体対照群及び MOV 投与群から採取した試料を用いて血漿中 MOV 及び NHC 濃度を測定した。加えて、骨髄塗抹標本を作製し、評価した。

全例が計画屠殺時まで生存し、一般状態に MOV の投与に関連した変化、並びに体重及び摂餌量に意義がある変化は認められなかった。眼科学的検査及び臨床検査にも MOV の投与に関連した変化はみられなかった。

投与期間及び休薬期間の終了時に、500 mg/kg/日の投与で骨髄系：赤血球系細胞比に変化は認められなかった。加えて、500 mg/kg/日を投与した際のリンパ球百分率は、SD ラットにおける想定の範囲内であった。骨髄検査での評価は血液学的検査データと一致した。

500 mg/kg/日の投与で、投与終了時に被験物質の投与に関連する肝臓重量（絶対重量及び体重及び脳重量に対する相対重量）の増加がみられたが、休薬期間終了時には正常範囲内であった。肝臓に関連する病理組織学的変化は認められなかった。投与期間及び休薬期間の終了時の臨床検査、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査に被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。

MOV 及び NHC の TK パラメータを表 23及び表 24に示す。

表 23　ラットに MOV を経口投与した際の血漿中 MOV の TK パラメータ（TT #[redacted]-7814）

投与量（mg/kg/日）	投与1日（雌/雄）			投与28日（雌/雄）		
	C_{max}（μM）	$AUC_{0\text{-last}}$（μM·hr）	$t_{1/2}$（時間）	C_{max}（μM）	$AUC_{0\text{-last}}$（μM·hr）	$t_{1/2}$（時間）
50	BLQ/BLQ	ND/ND	ND/ND	BLQ/BLQ	ND/ND	ND/ND
150	0.13/BLQ	0.14/ND	ND/ND	0.21/0.17	0.31/0.38	ND/ND
500（無毒性量）	0.92/0.60	0.98/0.61	1.26/0.582	1.01/1.14	1.17/1.55	ND/2.15

$AUC_{0\text{-last}}$：投与後0時間から最終測定可能時点までの濃度-時間曲線下面積、BLQ：定量下限未満、C_{max}：最高血漿中濃度、MOV：Molnupiravir、ND：算出せず、$t_{1/2}$：半減期、TK：トキシコキネティクス
媒体対照群の全例で、投与1及び28日の血漿中 MOV 濃度は定量下限未満であった。

表 24　ラットに MOV を経口投与した際の血漿中 NHC の TK パラメータ（TT #[redacted]-7814）

投与量（mg/kg/日）	投与1日（雌/雄）			投与28日（雌/雄）		
	C_{max}（μM）	$AUC_{0\text{-}last}$（μM·hr）	$t_{1/2}$（時間）	C_{max}（μM）	$AUC_{0\text{-}last}$（μM·hr）	$t_{1/2}$（時間）
50	3.76/10.96	6.29/22.22	2.04/2.22	6.06/10.49	9.68/20.91	1.65/2.10
150	22.64/44.36	37.15/108.40	1.69/2.58	24.03/52.08	42.43/107.63	1.44/2.45
500（無毒性量）	150.84/175.53	269.66/432.07	3.98/6.11	181.70/213.33	318.65/590.23	3.36/3.36

$AUC_{0\text{-}last}$：投与後0時間から最終測定可能時点までの濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、MOV：Molnupiravir、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、$t_{1/2}$：半減期、TK：トキシコキネティクス
媒体対照群の全例で、投与1及び28日の血漿中 NHC 濃度は定量下限未満であった。

血漿中 MOV の TK パラメータに性差は認められなかった。しかし、血漿中 NHC の TK パラメータにはわずかではあるが一貫した性差が認められ、投与1及び28日の血漿中 NHC の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の平均値は、雄の方が雌よりもわずかに高かった。MOV を50、150又は500 mg/kg/日の用量でラットに単回又は反復経口投与した際の血漿中 MOV 濃度は低く、短期間でのみ観察された。MOV を50、150又は500 mg/kg/日の用量で単回又は反復経口投与した際の NHC の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は、投与1及び28日のいずれにおいても用量比を上回って増加した。投与1日と投与28日を比較した際の NHC の蓄積性については、ない又は軽微であった。

以上、ラットに50、150又は500 mg/kg/日の用量で28日間投与したところ、MOV は良好な忍容性を示した。被験物質に関連した変化は、投与期間終了時に500 mg/kg/日群の雌雄でみられた肝臓重量（脳重量に対する相対重量として雌雄で12%～17%）の増加のみであった。したがって、無毒性量は500 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}last}$ は雌及び雄でそれぞれ319及び590 μM·hr であり、ヒトに臨床用量の800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量のそれぞれ4.2及び7.8倍に相当）以上であった。

4.3.3.5　ラットの3ヵ月間経口投与毒性試験（14日間回復性試験を含む）（TT #[redacted]-1014）

本試験は、ラットに MOV を1日1回約3ヵ月間強制経口投与した際の MOV 及び NHC の毒性及び TK プロファイルを評価するために実施した。

Crl:CD(SD)ラットを各群雌雄各10匹の4群に割り付け、媒体（1.0%メチルセルロース／イオン交換水）又は MOV を150（雄のみ）、200（雌のみ）、500若しくは1,000 mg/kg/日の用量で投与した。投与容量は10 mL/kg とした。高用量は、ラットの7日間投与用量設定試験（TT #[redacted]-7825）の2,000 mg/kg/日群で認められた毒性所見に基づいて選択した。

毒性は、死亡、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、臨床検査及び病理検査の結果に基づいて評価した。また、媒体対照群及び MOV 投与群から採取した試料を用いて血漿中 MOV 及び NHC 濃度を測定した。

死亡はみられなかった。一般状態に MOV に関連した変化はみられず、眼科学的検査及び臨床検査にも MOV に関連した変化は認められなかった。

生前検査では、MOV に関連した変化として、対照群と比較した際の平均体重増加量の減少のみ

が、雄の150、500及び1,000 mg/kg/日群並びに雌の500及び1,000 mg/kg/日群にみられた。試験13週では、雄でそれぞれ13%、25%及び55%の減少、雌でそれぞれ8%及び9%の減少が認められた。体重増加量の減少は、これらの群における週平均の摂餌量のごく軽度から軽度の減少と関連していた。

病理組織学的検査では、MOV に関連した変化が、雄の500及び1,000 mg/kg/日群及び雌の1,000 mg/kg/日群の骨及び／又は軟骨、並びに雄の500及び1,000 mg/kg/日群の気管にみられた。雄の1,000 mg/kg/日群では、長骨（大腿骨及び脛骨）に骨形成の低下を伴う骨端軟骨の肥厚、及びその影響による骨幹端骨梁の種々の程度の減少が認められた。ときに骨端軟骨が破損し、骨幹端の海綿骨が骨端方向に偏位していることがあり、これは骨の厚さが局所的に増大するという肉眼的所見に関連していた。1,000 mg/kg/日群の雌雄で、長骨及び膝蓋骨の骨端軟骨成長板のごく軽度から軽度の肥厚が認められ、しばしば拡張した軟骨小腔内に好酸性細胞質を呈する軟骨細胞が認められた。500 mg/kg/日でみられた骨の変化は、雄の膝蓋骨及び骨端の関節下成長軟骨のごく軽度の肥厚のみであった。大腿脛骨関節の関節面、靭帯、滑膜組織及びその他の軟部組織を含むその他の組織に特記すべき所見は認められなかった。3ヵ月間投与毒性試験の成長中のラットでは骨端軟骨成長板は活性があるものの、成人には存在しないため、ラットの長骨で認められた所見は成人被験者に対するリスクを示すものではないと考えられる［64］。

雄の500及び1,000 mg/kg/日群の気管軟骨において、ごく軽度から軽度の好酸性細胞質変化を伴うマトリックス内の単一及び同原軟骨細胞群の分布に変化がみられた。この変化は、軟骨の全体構造又は完全性に影響を及ぼすものではなく、気道の大きさ又は直径にも影響を及ぼさず、変性又は炎症性変化を伴うものではなかった。気管の粘膜固有層内の上皮及び腺にも特記すべき所見は認められなかった。

加えて、1,000 mg/kg/日群の雄の複数の組織において、臓器重量及び病理組織学的検査に変化がみられたが、体重増加量の減少に関連する二次的変化であり、MOV に関連した変化ではないと考えられた。

MOV 及び NHC の TK パラメータを表 25～表 28に示す。

表 25　ラットに MOV を経口投与した際の投与 2 週の血漿中 MOV の TK パラメータ

（TT #[redacted]-1014）

投与量（mg/kg/日）	群	パラメータ	単位	雌		雄		雌雄合算	
				平均	標準誤差	平均	標準誤差	平均	標準誤差
150	2	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	NA	NA	0.332	0.0358	NA	NA
		C_{max}	μM	NA	NA	0.171	0.0197	NA	NA
		T_{max}	時間	NA	NA	0.500	NC	NA	NA
200	3	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	0.443	0.0464	NA	NA	NA	NA
		C_{max}	μM	0.270	0.0143	NA	NA	NA	NA
		T_{max}	時間	0.500	NC	NA	NA	NA	NA
500	4	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	1.07	0.0991	1.33	0.101	1.20	0.0937
		C_{max}	μM	0.569	0.0237	0.487	0.0788	0.528	0.0411
		T_{max}	時間	0.500	NC	0.500	NC	0.500	NC
1, 000	5	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	3.29	0.438	4.32	0.534	3.80	0.355
		C_{max}	μM	1.50	0.365	1.43	0.250	1.46	0.199
		T_{max}	時間	0.500	NC	0.500	NC	0.500	NC

$AUC_{0\text{-}24hr}$：投与後0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、MOV：Molnupiravir、NA：該当せず、NC：算出せず、TK：トキシコキネティクス、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
媒体対照群の全例で、投与2週の投与後0.5時間の血漿中 MOV 濃度は生体試料中濃度測定法の定量下限未満であった。

表 26　ラットに MOV を経口投与した際の投与 2 週の血漿中 NHC の TK パラメータ

（TT #[redacted]-1014）

投与量（mg/kg/日）	群	パラメータ	単位	雌		雄	
				平均	標準誤差	平均	標準誤差
150	2	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	NA	NA	75.3	2.82
		C_{max}	μM	NA	NA	27.5	3.34
		T_{max}	時間	NA	NA	1.00	NC
200	3	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	108	10.9	NA	NA
		C_{max}	μM	63.4	16.9	NA	NA
		T_{max}	時間	0.500	NC	NA	NA
500	4	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	251	21.1	362	24.5
		C_{max}	μM	97.5	6.85	140	16.6
		T_{max}	時間	1.00	NC	1.00	NC
1, 000	5	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	660	70.2	1,280	141
		C_{max}	μM	265	7.89	260	19.6
		T_{max}	時間	1.00	NC	1.00	NC

$AUC_{0\text{-}24hr}$：投与後0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、MOV：Molnupiravir、NA：該当せず、NC：算出せず、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、TK：トキシコキネティクス、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
媒体対照群の全例で、投与2週の投与後0.5時間の血漿中 NHC 濃度は生体試料中濃度測定法の定量下限未満であった。

表 27　ラットに MOV を経口投与した際の投与 13 週の血漿中 MOV の TK パラメータ

（TT #[redacted]-1014）

投与量（mg/kg/日）	群	パラメータ	単位	雌		雄		雌雄合算	
				平均	標準誤差	平均	標準誤差	平均	標準誤差
150	2	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	NA	NA	0.557	0.0499	NA	NA
		C_{max}	μM	NA	NA	0.402	0.0290	NA	NA
		T_{max}	時間	NA	NA	0.500	NC	NA	NA
200	3	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	0.755	0.0816	NA	NA	NA	NA
		C_{max}	μM	0.605	0.0685	NA	NA	NA	NA
		T_{max}	時間	0.500	NC	NA	NA	NA	NA
500	4	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	2.63	0.510	2.32	0.305	2.48	0.278
		C_{max}	μM	1.29	0.199	0.966	0.206	1.13	0.147
		T_{max}	時間	0.500	NC	0.500	NC	0.500	NC
1,000	5	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	4.43	0.862	5.67	0.594	5.19	0.650
		C_{max}	μM	2.15	0.231	1.79	0.0994	1.95	0.215
		T_{max}	時間	0.500	NC	2.00	NC	0.500	NC

$AUC_{0\text{-}24hr}$：投与後0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、MOV：Molnupiravir、NA：該当せず、NC：算出せず、TK：トキシコキネティクス、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
媒体対照群の全例で、投与13週の血漿中 MOV 濃度は生体試料中濃度測定法の定量下限を上回る値であった。これらの値は低用量群の平均 C_{max} のおおむね5.6%以下であった。

表 28　ラットに MOV を経口投与した際の投与 13 週の血漿中 NHC の TK パラメータ

（TT #[redacted]-1014）

投与量（mg/kg/日）	群	パラメータ	単位	雌		雄	
				平均	標準誤差	平均	標準誤差
150	2	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	NA	NA	52.2	9.85
		C_{max}	μM	NA	NA	15.6	4.80
		T_{max}	時間	NA	NA	2.00	NC
200	3	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	67.6	9.09	NA	NA
		C_{max}	μM	57.2	12.3	NA	NA
		T_{max}	時間	0.500	NC	NA	NA
500	4	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	250	22.3	408	24.9
		C_{max}	μM	161	43.0	148	12.5
		T_{max}	時間	0.500	NC	1.00	NC
1,000	5	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	706	166	1,120	81.3
		C_{max}	μM	301	64.5	279	20.3
		T_{max}	時間	0.500	NC	1.00	NC

$AUC_{0\text{-}24hr}$：投与後0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、MOV：Molnupiravir、NA：該当せず、NC：算出せず、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、TK：トキシコキネティクス、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
媒体対照群の全例で、投与13週の投与後0.5時間の血漿中 NHC 濃度は生体試料中濃度測定法の定量下限未満であった。

血漿中 MOV の TK パラメータに性差は認められなかった。しかし、血漿中 NHC の TK パラメータにはわずかではあるが一貫した性差が認められ、投与2及び13週の雄の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 平均値は雌よりもわずかに高く、投与2週の500 mg/kg/日群の C_{max} 平均値は雌より雄でわずかに高かった（上記以外の測定時期及び用量群の C_{max} 平均値は雌雄で概して類似していた）。

血漿中 MOV の TK パラメータについて、投与2週の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 平均値は150 mg/kg/日（雄のみ）又は200 mg/kg/日（雌のみ）と500 mg/kg/日（雌雄合算）の間ではおおむね用量に比例して増加したが、500～1,000 mg/kg/日（雌雄合算）では用量比を上回って増加した。投与2週の C_{max} 平均値は150 mg/kg/日（雄のみ）又は200 mg/kg/日（雌のみ）と1,000 mg/kg/日（雌雄合算）の間でおおむね用量に比例して増加した。投与13週の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 平均値は、150 mg/kg/日（雄のみ）又は200 mg/kg/日（雌のみ）と500 mg/kg/日（雌雄合算）の間で用量比を上回って増加したが、500～1,000 mg/kg/日（雌雄合算）ではおおむね用量に比例して増加した。投与13週の C_{max} 平均値は、150 mg/kg/日（雄のみ）又は200 mg/kg/日（雌のみ）と1,000 mg/kg/日（雌雄合算）の間でおおむね用量に比例して増加した。

血漿中 NHC の TK パラメータについて、投与2週の雄では、$AUC_{0\text{-}24hr}$ 平均値は150～1,000 mg/kg/日の間で用量比を上回って増加した。C_{max} 平均値は150～500 mg/kg/日の間で用量比を上回って増加し、500～1,000 mg/kg/日でおおむね用量に比例して増加した。投与2週の雌では、$AUC_{0\text{-}24hr}$ 平均値は200～500 mg/kg/日の間でおおむね用量に比例して増加し、500～1,000 mg/kg/日の間で用量比をわずかに上回って増加した。C_{max} 平均値は200～500 mg/kg/日の間で用量比をわずかに下回って増加し、500～1,000 mg/kg/日の間で用量比をわずかに上回って増加した。投与13週では、$AUC_{0\text{-}24hr}$ 平均値は雄の150～1,000 mg/kg/日及び雌の200～1,000 mg/kg/日で用量比を上回って増加した。C_{max} 平均値は雄では150～500 mg/kg/日の間で用量比を上回って増加し、500～1,000 mg/kg/日でおおむね用量に比例して増加した。雌の C_{max} 平均値は200～1,000 mg/kg/日でおおむね用量に比例して増加した。

MOV を連日反復投与した際の投与13週における血漿中 MOV の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} の平均値は、投与2週の値よりも一貫して軽微から中等度に高い値を示した。150又は200 mg/kg/日の雌雄における投与13週の血漿中 NHC の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 平均値は投与2週の値よりもわずかに低かったが、500及び1,000 mg/kg/日の投与13週の血漿中 NHC の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 平均値は投与2週の値と同程度であった。投与13週の血漿中 NHC の C_{max} 平均値は、150 mg/kg/日の雄（投与2週よりわずかに低い）及び500 mg/kg/日の雌（投与2週よりわずかに高い）を除き、投与2週の値とおおむね同程度であった。投与2及び13週の血漿中 NHC の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} 平均値は、血漿中 MOV の値よりも大幅に高かった。

以上より、本試験における無影響量は雄で150 mg/kg/日未満、雌で200 mg/kg/日であった。雄の500 mg/kg/日以上の群及び雌の1,000 mg/kg/日群で認められた長骨及び／又は軟骨の毒性所見（体重増加量の顕著な減少も含めて）に基づく無毒性量は、雄で150 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24hr}$ の52.2 μM· hr はヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の0.7倍に相当）、雌で500 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24hr}$ の250 μM· hr はヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の3.3倍に相当）であった。

4.3.3.6　イヌの7日間経口投与用量設定試験（最大耐量検討試験を含む）（TT #[redacted]-7826）

GLP 非適用の本試験では、(1) イヌに MOV を単回強制経口投与した際の最大耐量を特定するための Phase A 試験と、(2) GLP 適用のイヌの28日間投与毒性試験の投与量を選択するため、イヌに1日1回7日間強制経口投与した際の MOV 及び NHC の毒性及び TK プロファイルを検討する Phase B 試験を実施した。Phase A 試験では、ビーグル（各群雌雄各1匹）に300、500、1,000又は2,000 mg/kg の用量で単回投与した。Phase A 試験の結果に基づき、Phase B 試験の動物（各群雌雄各2匹）に0、100、300又は1,000 mg/kg/日の用量で1日1回7日間連日投与し、標準的な生前検査及び病理検査（病理組織学的検査を除く）を実施した。

Phase A 試験では、死亡例はなく、一般状態の変化として、300 mg/kg 以上の群で嘔吐及び軟便を含む、ごく軽度で一過性の消化管への影響のみがみられた。Phase A 試験では、全例が投与後3日までに体重が減少し、これは摂餌量の減少に関連していた。

Phase B 試験では、1,000 mg/kg/日群の雄1例の一般状態に重度の毒性変化（横臥位、粘膜蒼白、口腔内の潰瘍形成、黒色タール状便、頻脈及びショックを示唆する他の変化）がみられたため、同例を投与4日に安楽死させた。同群の生存例も投与4日に剖検した。300 mg/kg/日群の動物でも、投与7日に一般状態に同様の衰弱及び悪化の徴候が発現し始めたため、同群の剖検を投与7日に前倒しした。対照群及び100 mg/kg/日群の動物は、予定通り投与8日に安楽死させた。概して、雄の300 mg/kg/日以上の群及び雌の全投薬群で、Phase B 試験期間中に被験物質に関連した変化（活動性低下、嘔吐、下痢、半眼を含む）が認められた。投与前の体重との比較で、用量反応性で進行性の平均体重の減少が、概して300 mg/kg/日以上の群では投与4日に、100 mg/kg/日群では投与5日にみられ、関連して摂餌量の減少も認められた。

血液学的検査での変化は、300 mg/kg/日以上の群にみられたリンパ球絶対数の減少のみであった。血液化学的検査では、背景値の範囲との比較において、300 mg/kg/日以上の群で用量反応性の変化が複数みられ、これらは AST の重度の増加（30倍）、ALP/ALT（最大5倍）、総コレステロール及びトリグリセリドの増加、並びにカリウム、クロール及びカルシウムの減少であった。

肉眼的病理検査では、全投薬群で主に消化管（口腔、食道、小腸及び大腸を含む）に変化がみられ、これらは赤色及び／又は暗色巣、粘膜の変色（暗色化、赤色化及び／又は緑色化）及び肥厚であった。臓器重量では、用量反応性の変化が生殖器で最も多く、300 mg/kg/日以上の群の肝臓、脾臓及び胸腺にも認められた。

TK パラメータを表 29及び表 30に示す。

表 29 イヌに MOV を単回経口投与した際の血漿中 NHC 及び MOV の TK パラメータ（TT #[redacted]-7826）

投与量（mg/kg）	測定対象	$t_{1/2}$（時間）	T_{max}（時間）	C_{max}（μM）	$AUC_{0-\infty}$（μM·hr）
100	NHC	6.2	0.6	220	501
300	NHC	4.6	0.6	694	1697
1,000	NHC	4.9	0.9	1300	5011
100	MOV	0.2	0.5	11.8	6.7
300	MOV	0.9	0.5	43.4	26.7
1,000	MOV	0.5	0.5	118	103

$AUC_{0-\infty}$：投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、MOV：Molnupiravir、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、$t_{1/2}$：半減期、TK：トキシコキネティクス、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

表 30 イヌに MOV を反復経口投与した際の血漿中 NHC 及び MOV の血漿中 TK パラメータ（TT #[redacted]-7826）

投与量（mg/kg/日）	測定対象	$t_{1/2}$（時間）	T_{max}（時間）	C_{max}（μM）	AUC_{0-24hr}（μM·hr）
100	NHC	5.7	0.9	239	637
300[a]	NHC	5.8	0.8	401	1431
100	MOV	0.2	0.5	19.4	11.8
300[a]	MOV	0.6	0.5	68.3	705

AUC_{0-24hr}：投与後0時間から24時間までのまでの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、MOV：Molnupiravir、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、$t_{1/2}$：半減期、TK：トキシコキネティクス、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

[a]　N=3、イヌ1例は投与後6分に嘔吐したため、計算から除外した。

イヌにおける NHC 又は MOV の TK パラメータに、単回又は反復投与したいずれの用量においても意義がある性差は認められなかった。投与1及び6日の $AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-24hr} は用量依存的であり、いずれの用量においてもほぼ用量に比例した。100又は300 mg/kg/日の反復投与後に NHC の蓄積は認められなかった。

以上、2,000 mg/kg までを単回投与したイヌで、MOV は良好な忍容性を示した。反復投与では、300及び1,000 mg/kg/日で死亡、一般状態での毒性変化及び臨床検査での有害な変化がみられたため、これらの用量は最大耐量を超えている。100 mg/kg/日群で投与5日から体重減少が認められた。

4.3.3.7　イヌの28日間経口投与毒試験（28日間回復性試験を含む）（TT #[redacted]-7815）

本試験は、イヌに MOV を1日1回28日間強制経口投与した際の MOV 及び NHC の毒性及び TK プロファイルを評価するために実施した。

ビーグルを各群雌雄各5匹の4群に割り付け、媒体（1%メチルセルロース／イオン交換水）又は MOV を6、17若しくは50 mg/kg/日の用量で投与した。投与容量は2 mL/kg とした。各群雌雄各2匹は、28日間の休薬期間における回復性を評価した。高用量は、イヌの7日間投与用量設定試験（TT

#[redacted]-7826）における1,000 mg/kg/日群で認められた体重減少に基づいて選択した。

毒性は、死亡、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査（媒体対照群及び6 mg/kg/日群のみ）、臨床検査及び病理検査の結果に基づいて評価した。また、媒体対照群及びMOV投与群から採取した試料を用いて血漿中MOV及びNHC濃度を測定した。

17及び50 mg/kg/日群では、主に重度の体重減少、長期の摂餌低下及び／又は血液学的検査での重篤な変化がみられたため、動物への投与を早期に終了した。50 mg/kg/日群では投与12又は14日に最終投与を行い、17 mg/kg/日群の雄では投与21日に、雌では投与22日に最終投与を行った。毒性評価用の動物は最終投与の翌日に剖検した。休薬後の剖検（各群雌雄各2例）は、50 mg/kg/日群では投与開始後23又は24日目に実施し、17 mg/kg/日群では28日間の休薬期間終了時に実施した。媒体対照群及び6 mg/kg/日群の動物には予定していた28日間の反復投与を実施し、投与期間終了時（各群雌雄各3匹）及び28日間の休薬期間終了時（各群雌雄各2匹）に剖検した。

MOVに関連した特記すべき一般状態の変化は、17及び50 mg/kg/日群のみにみられ、それらは赤色又は黒色の糞便、活動性低下、口腔粘膜の赤色域及び／又は軽度の出血であった。体重減少が主に投与期間中の50 mg/kg/日群に認められた。同用量の休薬群では短期の休薬期間（雄では8日間、雌では7日間）に体重が増加し始めた。また、体重減少に関連して、50 mg/kg/日群の個体別の摂餌量に減少（25%以下と考えられる）が認められた。概して、50 mg/kg/日群の雌雄では、投与1週に個体別の摂餌量の減少が始まり、投与を中止すると、剖検までの間、摂餌量は増加した。

初回投与後、並びに6 mg/kg/日を反復投与した最終（投与28日）週の雌雄において、心電図検査（リズム、形態、定量的測定値）及び眼科学的検査にMOVに関連した変化は認められなかった。

投与期間及び休薬期間終了後の剖検で、最も広範囲にみられた被験物質に関連する肉眼的病理所見は、50 mg/kg/日群の雄の主に消化管の種々の部位（口腔粘膜及び食道から大腸まで）及び個体別の（特に）縦隔組織、膀胱又は胆嚢を含む数種の組織の赤色化であった。この赤色化は、出血に起因しており、（以下に記載した）17 mg/kg/日以上の群の雌雄で認められた重度の血小板減少の結果である可能性が最も高い。同様の消化管の変化は、投与期間終了後の剖検で、50 mg/kg/日群の雌1例のみにみられた。17 mg/kg/日群の雌雄でも、投与期間終了後の剖検で、より少ない組織での変色（赤色又は暗色化）は認められた。肉眼的病理所見のほとんどは、病理組織学的には出血に対応していた。口腔潰瘍がみられた50 mg/kg/日群の雄1例を除いて、粘膜の出血部位には組織学的に正常な上皮が覆っており、出血は17 mg/kg/日以上を投与した動物でみられた極めて低い血小板数（14,000 × 10^3 cells/uL未満）による二次的な変化であるという仮説をさらに支持している。

病理組織学的検査では、骨髄への影響として、17 mg/kg/日以上の群ですべての造血系細胞に有害な変化がみられ、その結果として血液学的検査値（総白血球数、リンパ球数、好中球数、網状赤血球数、赤血球数及び血小板数を含む）に変化が認められたが、6 mg/kg/日群での血液学的検査値の変化はごく軽度であり、有害な変化ではなかった。血液学的検査値の変化の程度は投与7日に比較的軽度であり、投与を継続した投与14ー21日後により重度の変化がみられた。骨髄の変化は、約1週間（50 mg/kg/日群）又は少なくとも1ヵ月間（6及び17 mg/kg/日群）の休薬期間後に、それぞれ部分的又は完全に回復した（17 mg/kg/日以下の群の長い休薬期間後の血液学的検査値は本質的に正常であった）。投与期間終了後の検査で、被験物質に関連した他の変化として、17 mg/kg/日以

上の群の数例で出血（ほとんどがごく軽度で、消化管でもっとも顕著）がみられ、重度の血小板減少に続発したものと考えられた。また、50 mg/kg/日群の雄1例で粘膜欠損（頬粘膜及び食道のびらん又は潰瘍）が認められた。休薬期間終了後の検査でも、50 mg/kg/日を投与した動物で消化管の変色（赤色化）が主に大腸に依然としてみられたものの、これは他の投与群と比較して短い休薬期間（7日間）に起因していると考えられた。

MOV 及び NHC の TK パラメータを表 31及び表 32に示す。

表 31 イヌに MOV を経口投与した際の血漿中 MOV の TK パラメータ（TT #[redacted]-7815）

投与量（mg/kg/日）	投与1日（雌/雄）			投与28日（雌/雄）		
	C_{max}（μM）	$AUC_{0\text{-}last}$（μM·hr）	$t_{1/2}$（時間）	C_{max}（μM）	$AUC_{0\text{-}last}$（μM·hr）	$t_{1/2}$（時間）
6	0.47/0.61	ND/0.56	ND/1.18	0.46/0.38	ND/ND	ND/ND
17	2.02/2.88	0.68/2.96	1.2/1.8	－/－	－/－	－/－
50	7.83/8.38	6.89/5.34	0.853/1.87	－/－	－/－	－/－

$AUC_{0\text{-}last}$：投与後0時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、MOV：Molnupiravir、ND：算出せず、$t_{1/2}$：半減期、TK：トキシコキネティクス、－：検体なし（早期屠殺）

表 32 イヌに MOV を経口投与した際の血漿中 NHC の TK パラメータ（TT #[redacted]-7815）

投与量（mg/kg/日）	投与1日（雌/雄）			投与28日（雌/雄）		
	C_{max}（μM）	$AUC_{0\text{-}last}$（μM·hr）	$t_{1/2}$（時間）	C_{max}（μM）	$AUC_{0\text{-}last}$（μM·hr）	$t_{1/2}$（時間）
6	5.83/4.82	7.48/6.91	2.51/1.08	6.29/6.29	9.41/9.64	4.26/9.05
17	17.67/15.43	30.86/28.43	9.09/7.74	－/－	－/－	－/－
50	50.15/54.01	126.92/110.72	6.26/8.38	－/－	－/－	－/－

$AUC_{0\text{-}last}$：投与後0時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、MOV：Molnupiravir、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、$t_{1/2}$：半減期、TK：トキシコキネティクス、－：検体なし（早期屠殺）

イヌにおける NHC 又は MOV の TK パラメータに、単回又は反復投与したいずれの用量においても意義がある性差は認められなかった。単回及び反復投与した際の血漿中 MOV 濃度は低く、投与後1～2時間にしか定量できなかったため、TK の特徴を十分に得ることができなかった。しかし、代謝物である NHC については、投与1日の雌雄で、C_{max} は概して用量に比例して増加し、$AUC_{0\text{-}last}$ は用量比を上回って増加した。いずれの用量においても、投与28日（投与最終日）に NHC の蓄積はほとんど認められなかった。

以上、主に17 mg/kg/日（投与1日の $AUC_{0\text{-}last}$ の約30 μM·hr はヒトに臨床用量の800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の臨床曝露量の0.4倍に相当）以上の用量ですべての造血系細胞に影響を及ぼす骨髄毒性がみられたため、本試験における無毒性量及び最大耐量は6 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}last}$ の9.53 μM·hr はヒトに臨床用量の800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の臨床曝露量の0.13倍に相当）であった。血液学的検査値の変化の程度は投与7日に比較的軽度であり、投与を継続し

た投与14ー21日後により重度の変化がみられた。骨髄の変化は、約1週間（50 mg/kg/日群）又は少なくとも1ヵ月間（6及び17 mg/kg/日群）の休薬期間後に、それぞれ部分的又は完全に回復した。

4.3.4　遺伝毒性試験

以下に記載した遺伝毒性データを総合して評価すると、哺乳動物の in vivo において MOV に遺伝毒性及び変異原性はない。細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）では、代謝活性化系の有無にかかわらず、MOV 及び NHC に変異原性が認められた。しかし、2つの異なる in vivo のげっ歯類変異原性モデル（げっ歯類の Pig-a 突然変異試験及び Big Blue®トランスジェニックラットの *cII* 遺伝子座における突然変異試験）において、MOV での突然変異頻度は未処置の対照動物で観察された背景データの突然変異頻度と差異がなかった。これらの動物モデルは、in vivo における薬物の突然変異誘発能を定量化し、ヒトにおける変異原性のリスクを評価するための頑健なツールである。加えて、in vitro 小核試験（代謝活性化系の存在下及び非存在下）及び in vivo ラット小核試験において、MOV は染色体異常の誘発に対して陰性であった。

4.3.4.1　NHC の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 非適用試験）（TT #[redacted]-7851）

本試験では、外因性の代謝活性化系の存在下及び非存在下で、ネズミチフス菌の TA98、TA100、TA1535及び TA1537並びに大腸菌の WP2uvrA の遺伝子座における NHC の復帰突然変異誘発性を評価した（表 33）。

表 33　細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 非適用）における析出物及び細菌の生育阻害（TT #[redacted]-7851）

試験菌株	代謝活性化系なし（μg/plate）		代謝活性化系あり（μg/plate）	
	析出物	細菌の生育阻害 [a]	析出物	細菌の生育阻害 [a]
TA98	なし	≧500	なし	≧1,500
TA100	なし	≧500	なし	≧1,500
TA1535	なし	≧1,500	なし	≧1,500
TA1537	なし	≧500	なし	≧1,500
WP2uvrA	なし	なし	なし	なし

GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
[a]　陰性対照と比較して、復帰突然変異体が50%減少した場合、又は背景細菌叢が中等度以上減少した場合、細菌の生育阻害と定義した。

本試験条件下では、NHC は大腸菌の WP2uvrA では代謝活性化系の有無にかかわらず5 μg/plate 以上の用量で陽性であり、ネズミチフス菌の TA98、TA100、TA1535及び TA1537では代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった。

4.3.4.2　細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 適用試験）（TT #[redacted]-7810）

細菌を用いた in vitro 復帰突然変異試験で MOV の変異原性を評価した。本試験には、5菌株のネズミチフス菌（TA1537、TA98、TA100、TA102及び TA1535）及び1菌株の大腸菌（WP2uvrA）を用いた。各試験用にジメチルスルホキシドを用いて最高50 mg/mL の MOV 濃度のストック溶液を調製した。本試験は、Aroclor™ 1254で誘発したラット肝 S9の代謝活性化系の存在下及び非存在下の両条件において各濃度3標本を作成して実施した。

用量設定試験の結果に基づき、WP2uvrA 及び TA102の代謝活性化系の存在下及び非存在下では25.0、50.0、100、250、500、1,000、2,500及び5,000 µg/plate の用量で、TA1537、TA98、TA100、TA1535の代謝活性化系存在下では1.0、2.5、5.0、10.0、25.0、50.0、100、250、500及び1,000 µg/plate の用量で、これらの菌株の代謝活性化系非存在下では50.0、100、250、500、1,000、2,500及び5,000 µg/plate の用量で、各菌株3標本を作成し、プレート法を用いて復帰突然変異試験を実施した

析出物は、代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれの菌株においても観察されなかった。細菌の生育阻害（背景細菌叢及び／又は平均復帰変異コロニー数の減少）は、TA1537の100 µg/plate、TA1537及び TA100の500 µg/plate 以上、TA98の1,000 µg/plate のいずれも代謝活性化系存在下で認められた。

媒体対照と比較した際の復帰突然変異コロニー数の増加は、代謝活性化系存在下の TA102及び WP2uvrA の25.0 µg/plate 以上、代謝活性化系非存在下の WP2uvrA の500 µg/plate 以上、及び代謝活性化系非存在下の TA102の1,000 µg/plate 以上で認められた。このため、フォローアップ試験として表現型検討試験を実施した。

表現型検討試験では、TA102（代謝活性化系非存在下の5,000 µg/plate、代謝活性化系存在下の100 µg/plate）及び WP2uvrA（代謝活性化系の存在下及び非存在下の5,000 µg/plate）のプレートから50～100のコロニーを採取し、ビオチン添加最小グルコース培地のプレート上に播種した。加えて、同じコロニーを対照の栄養寒天培地のプレート上に播種した。対照プレートは、ヒスチジン及びトリプトファンの存在下で（真の復帰突然変異体及び表現型の両方の）コロニーが増殖すること、及び菌株が依然として正常な増殖パターンを示すことを実証するために用いた。代謝活性化系の存在下及び非存在下のいずれの菌株も、ビオチン添加最小グルコース培地及び栄養寒天培地に播種後、95%以上の増殖が観察された。したがって、すべてのコロニーが真の復帰突然変異体であることを確認した。

本復帰突然変異試験では、TA1537、TA98、TA100及び TA1535では代謝活性化系の存在下及び非存在下で陰性の基準を満たし、TA102及び WP2uvrA では代謝活性化系の存在下及び非存在下で陽性の基準を満たした。媒体対照及び陽性対照のデータにより、代謝活性化系の存在下及び非存在下の両条件下で、変異原性化合物を検出するためのこの試験系の妥当性及び感度が実証された。

細菌での変異原性陽性結果の根底にある機序は、細菌の DNA に取り込まれた結果と考えられる。MOV の5′-三リン酸化代謝物（NHC-TP）はリボヌクレオチドであり、デオキシヌクレオチドではないため、リボヌクレオチド自体が in vivo の真核細胞の DNA に大量に取り込まれるとは考えられない。フォローアップ試験として実施した2つの異なるげっ歯類変異原性モデルを用いた試験では、細菌を用いた変異原性が in vivo モデルに外挿できないことが確認された（4.3.4.5項、4.3.4.6

項)。この相違の正確な理由は不明であるが、in vitro 試験条件と比較して、動物丸ごとのモデルでは代謝、薬物動態、曝露、複製及び DNA 修復過程が異なる可能性がある［65、66］。

4.3.4.3　TK6細胞を用いた in vitro 小核試験（TT #[redacted]-7806）

外因性の代謝活性化系の存在下及び非存在下の両条件で、短時間（4時間）及び長時間（27時間）処理した際の TK6細胞における MOV の小核誘発性を評価した。TK6培養細胞を、Aroclor™ 1254 で酵素誘導したラットの肝 S9分画の存在下及び非存在下で、被験物質、陽性対照又は媒体対照で処理した。代謝活性化系非存在下の4時間処理では、小核を測定する濃度（細胞毒性の指標の百分率）に、82.5（12%）、165（18%）及び330 µg/mL（23%）を選択した。同様に、代謝活性化系非存在下の27時間処理では2.58（0%）、61.9（26%）及び248 µg/mL（58%）を、代謝活性化系存在下の4時間処理では2.58（2%）、20.6（28%）及び124 µg/mL（56%）を選択した。各濃度について、2,000個の細胞で小核を評価した。いずれの試験条件下でも、被験物質と同時媒体対照とで、小核を有する細胞の割合に統計学的に有意な上昇は認められなかった。

本試験系の条件下、代謝活性化系の存在下及び非存在下で4時間処理並びに代謝活性化系の非存在下で27時間処理した TK6細胞において、MOV の小核誘発性は陰性であった。媒体及び陽性対照処理における小核を有する細胞の割合は、それぞれの背景データと同程度であった。

4.3.4.4　ラットを用いた in vivo 小核試験（TT #[redacted]-7816）

本試験の目的は、SD ラットに500、1,000又は2,000 mg/kg/日の用量で2日間強制経口投与した際のラット骨髄の多染性赤血球において、MOV の小核誘発性を評価することである。試験デザインを表 34に示す。

表 34　ラットを用いた in vivo 小核試験の試験デザイン（TT #[redacted]-7816）

群番号	被験物質	投与量（mg/kg/日）	投与容量 [a]（mL/kg）	投与濃度（mg/mL）	評価試験の動物数 [b,c]	
					雄	雌
1	媒体対照（1%メチルセルロース）	0	28.6	0	6	6
2	MOV	500	28.6	17.5	6	6
3	MOV	1,000	28.6	35	6	6
4	MOV	2,000	28.6	70	6	6
5	陽性対照 [d]	60	10	6	6	6

MOV：Molnupiravir
[a] 最新の測定体重に基づく容量。投与初日は試験1日の体重に基づく投与容量。
[b] 被験物質投与群では最終投与後18～24時間に、媒体及び陽性対照群では最終投与後約24時間に、骨髄採取のため、生存動物を安楽死させた。
[c] 最初の生存動物5例を骨髄採取に使用した。必要でなければ、6例目は、骨髄を採取せずに、炭酸ガスの吸入により安楽死させた。
[d] 第5群の動物には、陽性対照のシクロホスファミド一水和物を試験2日に単回投与した。

本試験の結果において、媒体対照と比較して、雌雄ラットのいずれの投与量でも、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、統計学的に有意な増加又は用量依存的な増加は認められなかった。また、雌雄ラットのいずれの投薬群においても、骨髄の細胞毒性（全赤血球に対する多染性赤血球比の低下）は認められなかった。媒体対照及び陽性対照の小核を有する多染性赤血球の出現頻度並びに全赤血球に対する多染性赤血球比の平均値は、[redacted] 社（[redacted]）で得られている背景データの95%内であり、この試験の妥当性を実証した。

したがって、本試験の条件下、MOV の染色体異常及び／又は有糸分裂装置崩壊の誘発性は陰性であった。

4.3.4.5　ラットを用いた in vivo Pig-a 突然変異試験（TT #[redacted]-7808）

本試験の目的は、SD ラットに1日1回28日間強制経口投与した際の MOV の遺伝毒性を、循環血中の赤血球における Pig-a（*phosphatidyl inositol glycan, class A* 遺伝子）突然変異試験を用いて評価し、細菌で観察された変異原性（TT#[redacted]-7851及び TT#[redacted]-7810）が丸ごとの哺乳類動物に関連するか否かについて理解を深めることである。試験デザインを表 35に示す。

表 35　ラットを用いた in vivo Pig-a 突然変異試験の試験デザイン（TT #[redacted]-7808）

群番号	被験物質	投与量（mg/kg/日）	投与容量（mL/kg）	投与濃度（mg/mL）	評価試験の動物数（雄）
1	媒体対照	0	10	0	6
2	MOV	50	10	5	6
3	MOV	150	10	15	6
4	MOV	500[a]	10	50	6
5	陽性対照	20	10	2	4

MOV：Molnupiravir
[a]　SD ラットでは、500 mg/kg/日以上の用量で体重増加量に明らかな影響がみられた。

本試験で、死亡は認められず、一般状態に MOV に関連した変化は認められなかった。体重にも、MOV に関連した変化は認められなかった。

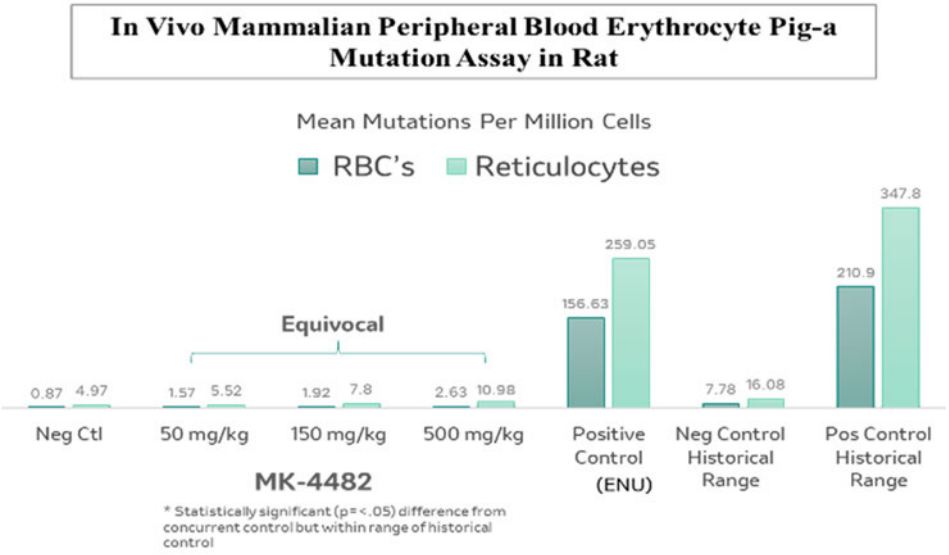
Pig-a 突然変異試験により MOV の遺伝毒性を評価するため、投与29日に血液サンプルを腹部大動脈により採取し、フローサイトメトリーにより分析した。媒体（陰性）対照及び陽性対照の結果は、基準値内であった。判定基準はすべて満たされたため、試験は妥当であると結論された。

MOV 投与群のいずれにおいても、同時陰性対照群と比較した場合、網状赤血球比の大幅な低下は認められなかった。したがって、MOV は雄ラットに500 mg/kg/日までを1日1回28日間経口投与しても、細胞毒性を生じさせなかった。

MOV を500 mg/kg/日までの用量で投与した結果、赤血球及び網状赤血球における変異体の発現頻度は未処置の対照動物における背景データの自然発現頻度と同程度であった（図 10）。最高用量の500 mg/kg/日での赤血球及び網状赤血球における変異体の平均発現頻度は細胞100万個あたり

それぞれ2.6及び10.98個で、個別値は試験実施施設で観察されている未処置の対照動物における背景データ（赤血球で0.4～7.78個及び網状赤血球で0.57～16.08個）の範囲（及び95%上限値）内であったことから、生物学的意義はないと考えられた。しかし、同時に投与した陰性対照群と比較したとき、すべての MOV 群の赤血球及び500 mg/kg/日群の網状赤血球における変異体の発現頻度に統計学的に有意な増加（p≤0.05）が認められた。適切な傾向検定で解析しても、同時対照と比較したこれらの増加に統計学的に有意な用量反応関係は認められず、これらの結果は陰性の判定基準の3分の2及び陽性の判定基準の3分の1に一致した。試験計画書によると、陽性又は陰性の判定は3つの基準をすべて満たされなければならず、そうでなければ、試験結果は「不確か」に分類され、これは in vivo Pig-a 突然変異試験に関する International Workshop on Genotoxicity Testing Workgroup の勧告に一致している［67］。

図 10　MOV の in vivo Pig-a 突然変異試験結果の概要（TT #[redacted]-7808）



Ctl：対照、ENU：*N*-エチル-*N*-ニトロソ尿素、MK-4482：Molnupiravir（MOV）、MOV: Molnupiravir（MK-4482）、Neg：陰性、Pos：陽性、RBCs：赤血球

以上、結果の判定基準に従い、MOV を500 mg/kg/日までの用量で1日1回28日間投与した際の雄ラットの循環血中の赤血球及び網状赤血球における変異原性については、不確かと判定された。

化学的リスク評価のための変異原性試験に関する WHO/IPCS（International Program on Chemical Safety）Harmonized Scheme によると、in vivo 変異原性試験で不確かな結果が得られた際のフォローアップ試験として2回目の in vivo 試験が推奨され、その試験はケースバイケース（通常は TK、代謝及び作用機序に応じて異なるエンドポイント又は異なる組織）で選択されるべきであり、その結果で「陽性」又は「陰性」を判定すべきである。本ケースでは、フォローアップ試験として

Fischer 344 Big Blue®トランスジェニックラットを用いた *cII* 遺伝子座における in vivo 突然変異試験を選択した。本試験はげっ歯類のトランスジェニック動物を用いた突然変異試験であり、OECD の試験ガイドライン（OECD Test Guideline 488、2020）に掲載されている。急速に増殖している組織である骨髄及び緩徐に増殖している組織である肝臓における突然変異の発現頻度を評価した。

4.3.4.6　Fischer 344 Big Blue®トランスジェニックラットを用いた *cII* 遺伝子座における in vivo 突然変異試験（TT #[redacted]-9025）

本試験の目的は、Fischer 344 Big Blue®雄トランスジェニックラットに MOV を28日間連日強制経口投与した際の肝臓及び骨髄における *cII* 遺伝子座における突然変異の発現頻度に及ぼす MOV の影響を検討することである。

Fischer 344 Big Blue®雄トランスジェニックラット（各群6匹）に MOV を0（媒体対照）、50、150又は500 mg/kg/日の用量（第1～4群）で投与した。媒体には1%メチルセルロース（400 cps）／イオン交換水を用いた。投与容量を10 mL/kg とした。高用量の500 mg/kg/日は、用量設定試験（TT #[redacted]-9027）で Fischer 344ラットに MOV を500 mg/kg/日の用量で7日間経口投与した際にみられた円背位及び粗毛を含む一般状態の変化並びに血液学的検査所見（4.3.8.3.5項）に基づいて選択した。

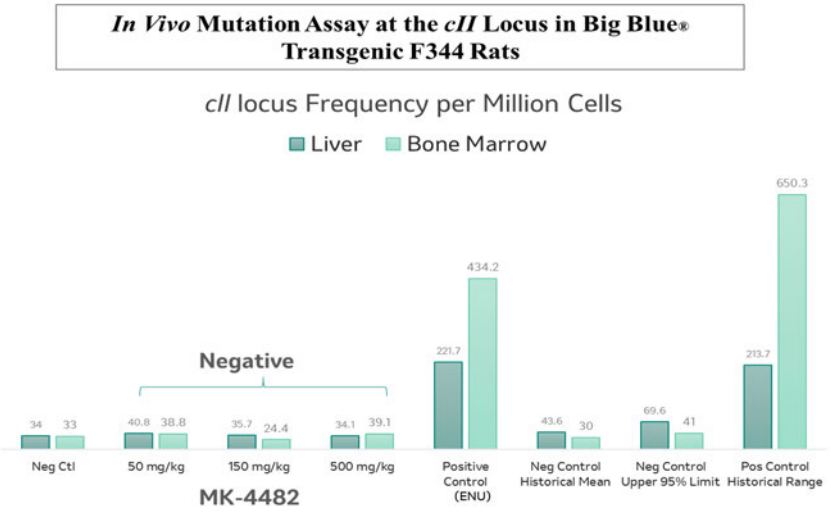
忍容性を、死亡、一般状態、体重及び摂餌量に基づいて評価した。投与31日に炭酸ガスの過剰曝露により動物を屠殺した。剖検時に採取した肝臓（内側右葉）及び骨髄を、液体窒素中で急速凍結し、-80ºC に設定した冷凍庫に保存した。各群生存例5例から採取したこれらの組織について、DNA を抽出し、パッケージングされた陽性対照からの DNA と共に、*cII* 突然変異体の分析に供した。

パッケージングされた陽性対照として、あらかじめ陽性対照動物（ENU を20 mg/kg/日の用量で連日ではないものの6日間強制経口投与した雄の Fischer 344トランスジェニックラット）から抽出した DNA を用いた。ENU は強い直接作用型変異原性物質であり、今回の標的組織に変異原性があることが実証されている。

計画屠殺時までに死亡は認められなかった。500 mg/kg/日群で、円背位が2例にみられた。媒体対照群と比較して、平均体重増加量の減少（21%）及び体重減少（4.22%）もみられた。摂餌量に特記すべき変化は認められなかった。

媒体を1%メチルセルロース（400 cps）／イオン交換水として MOV を投与したところ、Big Blue®ラットの肝臓及び骨髄の *cII* 遺伝子における突然変異体の発現頻度に、媒体対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。ENU の投与では、検討した両組織で突然変異体の発現頻度に統計学的に有意な増加が認められ、既知の直接作用型変異原性物質の曝露により誘発する突然変異体を検出・定量する本試験系の有用性が実証された（図 11）。

図 11　MOV の Fischer 344 Big Blue®トランスジェニックラットを用いた *cII* 遺伝子座における突然変異試験結果の概要（TT #[redacted]-9025）



Ctl：対照、ENU：*N*-エチル-*N*-ニトロソ尿素、MK-4482：Molnupiravir（MOV）、MOV：Molnupiravir（MK-4482）、Neg：陰性、Pos：陽性

本試験の条件下において、500 mg/kg/日までの用量を含む MOV の投与は、雄の Fischer 344 Big Blue®トランスジェニックラットの肝臓及び骨髄における *cII* 突然変異体の誘発に対して陰性であった。

結論として、2つの異なるげっ歯類変異原性モデルにおいて、MOV を投与した際の突然変異の発現頻度は背景値と相違はなかった。ラットの末梢血を用いた Pig-a 突然変異試験（TT #[redacted]-7808）では、同時対照群と比較して変異体の発現頻度に軽微で不確かな増加が認められたものの、Fischer 344 Big Blue®トランスジェニックラットを用いた試験（TT #[redacted]-9025）では増加は再現されなかった。ICH S2(R1)では、再現性のない不確かな結果は全体として陰性であるとされており、in vivo 変異原性試験の全体としての評価は陰性であった。

4.3.4.7　その他：独立した外部試験機関からの遺伝毒性データ

ノースカロライナ大学の独立した学術系研究室で実施された in vitro 変異原性試験では、哺乳動物細胞（CHO 細胞）を NHC で30日間連続曝露した際に、*hprt* 遺伝子座における変異体発現頻度が濃度依存的に増加したことが示されている［68］。同試験での試験条件は、規制上の試験ガイドライン（OECD Test Guideline 476: In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the *Hprt* and *Xprt* genes）に基づいて実施される標準的試験法とは大きく異なっており、被験物質への曝露期間が極めて長く（標準的な全曝露時間は3～6時間）、結果の解釈及び既存の *hprt* 遺伝子座における変異原性試験の公表結果との比較に問題がある。また、細胞毒性の評価がなく、試験結果の解釈を困難にしている。さらに、試験に用いた NHC 被験物質の純度、安定性及び不純物特性に関する情報も不明である。したがって、この非標準的な in vitro 変異原性試験に関する情報は、ヒトのリスクに

ついて意味のある情報を示していない。

4.3.5　がん原性試験

がん原性試験は、これまでに実施していない。

4.3.6　生殖発生毒性試験

4.3.6.1　雌ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（TT #[redacted]-9000）

本試験の目的は、交配の約2週間前から交配期間を通して着床まで雌ラットに MOV を1日1回経口投与した際の受胎能に対する影響を検討することである。加えて、NHC の TK プロファイルを検討した。

Crl:CD (SD) 雌ラット（投与開始時約13週齢）を各群30匹の4群（毒性評価 : 各群22匹、TK 評価 : 各群8匹）に割り付け、媒体（1.0%メチルセルロース／イオン交換水）又は MOV を100、250若しくは500 mg/kg/日の用量で、交配2週間前から、交配期間（無処置の交配用雄との21日間の同居交配）を通して、妊娠7日まで1日1回強制経口投与した。投与容量は10 mL/kg とした。高用量は、先に実施したラットの胚・胎児発生に関する予備試験（TT #[redacted]-7054）で1,000 mg/kg/日を投与した母動物に忍容できない毒性が認められたことから選択した。

一般毒性は、死亡、一般状態、体重及び体重増加量、摂餌量、並びに肉眼的病理検査の結果に基づいて評価した。生殖能は、性周期（投与前及び交配前投与期間）、交尾、受胎及び妊娠13日の卵巣及び子宮の検査結果に基づいて評価した。また、投与15日に TK サテライト群のラットから採取した投薬群及び対照群の試料を用いて血漿中 NHC 濃度を測定した。

母動物の全例が計画屠殺時まで生存し、いずれの群においても、一般状態、平均体重及び体重増加量、平均摂餌量、並びに肉眼的病理検査に MOV に関連した変化は認められなかった。また、性周期、交尾、受胎、妊娠指数及び初期胚発生に MOV に関連した影響は認められなかった。

NHC の TK パラメータを表 36に示す。

表 36 雌ラットに MOV を経口投与した際の投与 15 日の血漿中 NHC の TK パラメータ（TT #[redacted]-9000）

投与量（mg/kg/日）	群	パラメータ	単位	雌	
				平均	標準誤差
100	2	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	14.9	2.44
		C_{max}	μM	7.41	1.56
		T_{max}	時間	0.500	NC
250	3	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	61.4	9.72
		C_{max}	μM	31.5	4.57
		T_{max}	時間	1.00	NC
500	4	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	157	17.1
		C_{max}	μM	71.4	2.92
		T_{max}	時間	1.00	NC

$AUC_{0\text{-}24hr}$：投与後0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、MOV：Molnupiravir、NC：算出せず、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、TK：トキシコキネティクス、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
媒体対照群の全例で、投与0.5時間後の血漿中 NHC 濃度は生体試料中濃度測定法の定量下限未満であった。

雌ラットに MOV を経口投与した際の投与15日における血漿中 NHC の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} の平均値は、100～250 mg/kg/日ではおおむね用量比を上回って増加し、250～500 mg/kg/日では用量にほぼ比例して増加した。

以上、MOV に関連する母動物毒性並びに受胎能及び初期胚発生に対する影響は認められなかった。これらの結果から、雌ラットの一般毒性及び受胎能パラメータについての無毒性量及び無影響量はいずれも500 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24hr}$ の157 μM·hr はヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の2.1倍に相当）以上であった。

4.3.6.2　雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（TT #[redacted]-9012）

本試験の目的は、交配の約2週間前から交配期間を通して計画屠殺の前日まで（合計約6週間）雄ラットに MOV を1日1回経口投与した際の受胎能に対する影響を検討することである。加えて、NHC の TK プロファイルを検討した。

Crl:CD (SD) 雄ラット（投与開始時約11週齢）を各群30匹の4群（毒性評価 : 各群22匹、TK 評価 : 各群8匹）に割り付け、媒体（1.0%メチルセルロース／イオン交換水）又は MOV を100、250若しくは500 mg/kg/日の用量で、交配14日前から、無処置の雌との交配期間を通して、投与開始後46日まで1日1回強制経口投与した。投与容量は10 mL/kg とした。高用量は、ラットの3ヵ月間経口投与毒性試験（TT #[redacted]-1014）の1,000 mg/kg/日群で体重増加量及び摂餌量に過度の減少が認められたことから選択した（4.3.3.5項）。

一般毒性は、死亡、一般状態、体重及び体重増加量、摂餌量、並びに肉眼的病理検査の結果に基づいて評価した。生殖能は、交尾、受胎及び無処置の雌の卵巣及び子宮の検査結果に基づいて

評価した。また、投与15日に TK サテライト群のラットから採取した投薬群及び対照群の試料を用いて血漿中 NHC 濃度を測定した。

死亡はみられず、一般状態及び肉眼的病理検査に MOV に関連した変化は認められなかった。500 mg/kg/日群で、体重、体重増加量及び摂餌量がそれぞれの対照群の平均値と比較して減少した。全投与期間の平均体重増加量は対照群より21.3%低く、平均摂餌量は対照群と比較して最大11.5%減少した。また、交尾、受胎及び妊娠率は、対照群を含む4群間で同様であり、初期胚発生に MOV に関連した影響は認められなかった。

NHC の TK パラメータを表 37に示す。

表 37 雄ラットに MOV を経口投与した際の投与 15 日の血漿中 NHC の TK パラメータ（TT #[redacted]-9012）

投与量（mg/kg/日）	群	パラメータ	単位	雄	
				平均	標準誤差
100	2	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	45.6	3.93
		C_{max}	μM	23.2	4.38
		T_{max}	時間	1.00	NC
250	3	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	179	12.7
		C_{max}	μM	64.6	7.77
		T_{max}	時間	1.00	NC
500	4	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	463	29.0
		C_{max}	μM	129	9.86
		T_{max}	時間	1.00	NC

$AUC_{0\text{-}24hr}$：投与後0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、MOV：Molnupiravir、NC：算出せず、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、TK：トキシコキネティクス、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
媒体対照群の全例で、血漿中 NHC 濃度は生体試料中濃度測定法の定量下限未満であった。

雄ラットに MOV を100、250又は500 mg/kg/日の用量で経口投与した際の投与15日における血漿中 NHC の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 平均値はこの用量範囲で用量比を上回って増加し、C_{max} 平均値はこの用量範囲で用量にほぼ比例して増加した。

以上、MOV に関連した一般毒性は、500 mg/kg/日群のみに対照群と比較した際の平均体重、体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。これらの所見は、動物の一般状態に障害を伴う変化ではなく、変化の程度に基づくと有害なものではなかった。受胎能及び初期胚発生には、MOV に関連した影響は認められなかった。これらの結果から、雄ラットの一般毒性についての無影響量は250 mg/kg/日、生殖能パラメータについての無影響量は500 mg/kg/日以上であった。また、雄ラットの一般毒性及び受胎能についての無毒性量はいずれも500 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24hr}$ の463 μM·hr はヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の6.1倍に相当）以上であった。

4.3.6.3　ラットの胚・胎児発生に関する予備試験（TT #[redacted]-7054）

GLP 適用の本試験の目的は、ラットに MOV を妊娠6日から妊娠17日まで経口投与した際の発生毒性を評価すると共に、母動物の妊娠15日における MOV 及び NHC の TK プロファイルを評価することであった。

交尾した Crl:CD(SD)雌ラット（交尾確認日を妊娠0日とした）を各群推定妊娠ラット16匹の5群（帝王切開して毒性を評価する各群8匹及び TK を評価する各群8匹）に割り付けた。ラットは試験開始時に約10週齢であった。妊娠6日から妊娠17日に、媒体（1.0%メチルセルロース／イオン交換水）又は MOV を100、200、500又は1,000 mg/kg/日の用量で1日1回強制経口投与した。高用量の1,000 mg/kg/日は、ICH S5(R3)ガイドラインに従って生殖発生毒性試験の限界量とした。全動物への投与容量は10 mL/kg とした。

母動物毒性は、死亡、一般状態、体重、摂餌量、胸部及び腹部の内臓に限定した肉眼的病理検査の結果に基づいて評価した。妊娠15日に TK サテライト群の全群の非絶食下ラットから採取した試料を用いて血漿中 MOV 及び NHC 濃度を測定した。妊娠21日まで生存した全母動物を帝王切開して妊娠時子宮重量を記録し、各母動物の子宮内容物を検査した。発生毒性は、胚・胎児の生存（母動物1例あたりの黄体数、着床数及び生存胎児数により評価）、胎児重量及び性比、並びに胎児の外表、頭部、内臓及び骨格の形態に基づいて評価した。加えて、胎盤形態を肉眼的に評価した。

1,000 mg/kg/日群で MOV に関連する死亡が認められた。2例の母動物に過剰な毒性［妊娠6～10日に25.6又は35.4 g（11.7%又は15.7%）の体重減少］がみられたため、妊娠10日に安楽殺した。残りの動物はすべて計画屠殺時まで生存した。

妊娠10日の早期に安楽殺した2例の雌の体重減少に加えて、1,000 mg/kg/日群で予定の帝王切開時まで生存した母動物の平均体重及び体重増加量に MOV に関連する一過性の変化が認められた。本試験の帝王切開群に割り付けた母動物の平均体重増加量は、投与初期に減少（妊娠6～10日に対照群と比較して81%減少）し、残りの投与期間では対照群と同程度の増加がみられ、投与期間終了後では対照群より多い増加がみられた。したがって、試験期間（妊娠6～21日）を通した母動物の平均体重増加量は対照群と同程度であった。1,000 mg/kg/日群では、母動物の体重への投与初期の影響に関連して、母動物の平均摂餌量に MOV に関連した一過性の減少（妊娠6～8日に対照群と比較して25%減少）が認められた。500 mg/kg/日以下の群では体重及び摂餌量に MOV に関連する変化は認められなかった。また、いずれの群にも、一般状態に MOV に関連する変化は認められず、胸部及び腹部内臓の肉眼的病理検査に変化はみられなかった。

1,000 mg/kg/日群で着床後死亡、胎児成長遅延、奇形及び変異を含む発生毒性が認められた。1,000 mg/kg/日群では、着床後死亡の増加（対照群の6.3%に対して22.0%）がみられ、MOV に関連した平均胎児体重の減少（雌及び雄の生存児で対照群と比較してそれぞれ23.5%及び26.4%減少）及び体重減少に関連した骨化遅延（胸椎及び／又は胸骨分節の不完全骨化の頻度増加及び仙椎の平均椎骨数の減少）が認められた。また、MOV に関連した奇形として、小眼球、無眼球、腎臓欠損、肋骨奇形（主に肋骨分離）、胸椎及び腰椎の奇形、並びに頭蓋骨の奇形（小眼窩）がみられ、変異としては頸肋及び痕跡程度の過剰肋骨のみがみられた。

500 mg/kg/日群でみられた発生毒性は、平均胎児体重（対照群と比較して雌で6.7%、雄で10.8%）の減少のみであった。同所見について、当初被験物質との関連は不明と考えたが、その後のラットの胚・胎児発生に関する評価試験（TT #[redacted]-7000）の500 mg/kg/日群でも再現されたことから、MOV 投与に起因する変化と考えられた。200及び500 mg/kg/日群で頸肋の軽度の頻度増加が認められ、200 mg/kg/日群の胎児1例で肋骨奇形（肋骨分離）が認められた。これらの変化について、当初被験物質との関連は不明と考えられたが、ラットの胚・胎児発生に関する評価試験（TT #[redacted]-7000）において500 mg/kg/日の用量までで MOV に関連した骨格奇形及び変異は観察されなかったことから、これらは最終的に偶発的なものであり、MOV 投与に関連した変化ではないと判断した。

MOV 及び NHC の TK パラメータを表 38及び表 39に示す。

表 38　妊娠ラットに MOV を経口投与した際の妊娠 15 日の血漿中 MOV の TK パラメータ（TT #[redacted]-7054）

投与量（mg/kg/日）	群	パラメータ	単位	雌	
				平均	標準誤差
100	2	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	0.165	0.0399
		C_{max}	μM	0.116	0.0243
		T_{max}	時間	0.500	NC
200	3	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	0.272	0.0231
		C_{max}	μM	0.215	0.0358
		T_{max}	時間	0.500	NC
500	4	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	1.31	0.137
		C_{max}	μM	0.614	0.115
		T_{max}	時間	0.500	NC
1,000	5	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	2.94	0.183
		C_{max}	μM	0.827	0.137
		T_{max}	時間	1.00	NC

$AUC_{0\text{-}24hr}$：投与後0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、MOV：Molnupiravir、NC：算出せず、TK：トキシコキネティクス、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
媒体対照群の全例で、投与後1時間の血漿中 MOV 濃度は生体試料中濃度測定法の定量下限未満であった。

表 39 妊娠ラットに MOV を経口投与した際の妊娠 15 日の血漿中 NHC の TK パラメータ（TT #[redacted]-7054）

投与量（mg/kg/日）	群	パラメータ	単位	雌	
				平均	標準誤差
100	2	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	22.5	1.56
		C_{max}	μM	12.1	2.47
		T_{max}	時間	0.500	NC
200	3	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	45.7	4.68
		C_{max}	μM	26.0	4.99
		T_{max}	時間	0.500	NC
500	4	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	217	25.3
		C_{max}	μM	103	16.3
		T_{max}	時間	1.00	NC
1,000	5	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	570	62.2
		C_{max}	μM	207	48.4
		T_{max}	時間	1.00	NC

$AUC_{0\text{-}24hr}$：投与後0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、MOV：Molnupiravir、NC：算出せず、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、TK：トキシコキネティクス、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
媒体対照群の全例で、投与後1時間の血漿中 NHC 濃度は生体試料中濃度測定法の定量下限未満であった。

血漿中 MOV 及び NHC の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 平均値は、100～200 mg/kg/日では用量にほぼ比例し、200～1,000 mg/kg/日では用量比を上回った。血漿中 MOV の C_{max} の平均値は、100～500 mg/kg/日では用量にほぼ比例し、500～1,000 mg/kg/日では用量比を下回った。血漿中 NHC の C_{max} 平均値は、100～200 mg/kg/日では用量にほぼ比例し、200～500 mg/kg/日では用量比を上回り、500～1,000 mg/kg/日では用量にほぼ比例した。

以上、母動物では1,000 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24hr}$ の570 μM·hr はヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の7.5倍に相当）で死亡を含む毒性が認められたが、500 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24hr}$ の217 μM·hr はヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の2.9倍に相当）では母動物毒性は認められなかった。発生毒性は、1,000 mg/kg/日で着床後死亡、胎児成長遅延（体重減少及び骨化遅延）、胎児（眼、腎臓及び中軸骨格）の奇形及び変異（頸肋及び痕跡程度の過剰肋骨）が認められた。500 mg/kg/日では、発生毒性として平均胎児体重の減少（対照群と比較して雌で6.7%、雄で10.8%）のみがみられた。200 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24hr}$ の45.7 μM·hr はヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の0.6倍に相当）以下の用量では発生毒性は認められなかった。

4.3.6.4　ラットの胚・胎児発生に関する評価試験（TT #[redacted]-7000）

本試験の目的は、ラットに MOV を妊娠6日から妊娠17日まで経口投与した際の発生毒性を評価するとともに、母動物での妊娠15日における NHC の TK プロファイルを評価することである。

交尾を確認した Crl:CD (SD)雌ラット（交尾確認日を妊娠0日とした）を各群28匹の4群（帝王切開する毒性評価で各群20匹及び TK 評価で各群8匹）に割り付けた。ラットは試験開始時に約10週

齢であった。妊娠6日から妊娠17日に、媒体（1.0%メチルセルロース／イオン交換水）又は MOV を100、250又は500 mg/kg/日の用量で1日1回強制経口投与した。高用量は、先に実施したラットの胚・胎児発生に関する予備試験（TT#[redacted]-7054）の1,000 mg/kg/日群で母動物に忍容できない毒性が認められたことに基づいて、母動物に軽微な毒性がみられると予測される用量として選択した。全動物への投与容量は10 mL/kg とした。

母動物毒性は、死亡、一般状態、体重、摂餌量、限定した肉眼的病理検査（胸部及び腹部内臓のみ）の結果に基づいて評価した。妊娠15日に TK サテライト群の全群の非絶食下ラットから採取した試料を用いて血漿中 NHC 濃度を測定した。妊娠21日まで生存した全母動物を帝王切開し、妊娠時子宮重量を記録し、各母動物の子宮内容物を検査した。発生毒性は、胚・胎児の生存（母動物1例あたりの黄体数、着床数及び生存胎児数により評価）、胎児重量及び性比、並びに胎児の外表、頭部、内臓及び骨格の形態に基づいて評価した。加えて、胎盤形態を肉眼的に評価した。

母動物の全例が計画屠殺時まで生存した。500 mg/kg/日群で、母動物の妊娠6～8日の平均体重増加量に MOV に関連した減少（対照群と比較して40%減少）がみられ、その結果として投与期間全体の平均体重増加量がわずかに減少（妊娠6～18日で対照群と比較して8.4%減少）した。500 mg/kg/日では、これに関連して母動物の妊娠6～8日の平均摂餌量にも MOV に関連した減少（対照群と比較して13%減少）がみられた。250 mg/kg/日以下の群では母動物の体重及び摂餌量に MOV に関連した影響は認められなかった。一般状態では、いずれの群にも変化は認められなかった。

胎児について、500 mg/kg/日で MOV に関連した成長遅延として、平均胎児体重の減少（雌及び雄の生存児で対照群と比較してそれぞれ11%及び13%減少）及び仙椎の平均椎骨数の減少（対照群10.9に対して10.0）が認められた。250 mg/kg/日以下の用量では胎児の成長は対照群と同程度であり、検討したいずれの用量でも、胚・胎児の生存、性比、並びに胎児の外表、頭部、内臓及び骨格の形態に MOV に関連した影響は認められなかった。また、胎盤形態にも MOV に関連した変化は認められなかった。

NHC の TK パラメータを表 40に示す。ラットの胚・胎児発生に関する予備試験（TT#[redacted]-7054）では MOV の血漿中曝露は軽微であったことから、本試験（TT#[redacted]-7000）では NHC の TK のみ評価した。

表 40　妊娠ラットに MOV を経口投与した際の妊娠 15 日の血漿中 NHC の TK パラメータ（TT #[redacted]-7000）

投与量（mg/kg/日）	群	パラメータ	単位	雌	
				平均	標準誤差
100	2	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	18.4	2.00
		C_{max}	μM	11.4	1.57
		T_{max}	時間	1.00	NC
250	3	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	58.3	7.99
		C_{max}	μM	34.2	7.02
		T_{max}	時間	1.00	NC
500	4	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	NC	NC
		C_{max}	μM	NC	NC
		T_{max}	時間	NC	NC

$AUC_{0\text{-}24hr}$：投与後0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、MOV：Molnupiravir、NC：算出せず、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、TK：トキシコキネティクス、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
媒体対照群の全例で、血漿中 NHC 濃度は生体試料中濃度測定法の定量下限未満であった。

妊娠ラットに MOV を反復経口投与した際の血漿中 NHC の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} の平均値は、100～250 mg/kg/日の用量範囲でおおむね用量に比例して増加した。500 mg/kg/日群では投与後0.5、1、2及び4時間に採取した血漿サンプル量が正しくなかったため、同群の $AUC_{0\text{-}24hr}$、C_{max} 及び T_{max} の値は求められなかった。先に実施したラットの胚・胎児発生に関する GLP 適用予備試験（TT #[redacted]-7054）では、妊娠ラットに MOV を500 mg/kg/日の用量で反復経口投与した際の血漿中 NHC の $AUC_{0\text{-}24hr}$、C_{max} 及び T_{max} の平均値はそれぞれ217 μM·hr、103 μM 及び1.00時間であった。

以上、母動物毒性として、500 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24hr}$ の217 μM·hr はヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の2.9倍に相当）で体重増加量の減少及び摂餌量の一過性の減少がみられた。発生毒性としては、500 mg/kg/日で胎児の成長遅延（胎児体重の減少及び仙椎の椎骨数の減少）のみであった。これらの結果に基づき、母動物毒性及び発生毒性についての無影響量及び無毒性量は250 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24hr}$ の58.3 μM·hr はヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の0.8倍に相当）であった。

4.3.6.5　ウサギの胚・胎児発生に関する予備試験（TT #[redacted]-7064）

GLP 適用の本試験の目的は、ウサギに MOV を妊娠7日から妊娠19日まで経口投与した際の発生毒性を評価するとともに、母動物での妊娠15日における MOV 及び NHC の TK プロファイルを評価することである。

交尾を確認した Dutch Belted 雌ウサギ（交尾確認日を妊娠0日とした）を各群12匹の5群（帝王切開する毒性評価で各群9匹及び TK 評価で各群3匹）に割り付けた。動物は試験開始時に約25～30週齢であった。妊娠7日から妊娠19日に、媒体（1.0%メチルセルロース／イオン交換水）又は MOV を60、200、500又は1,000 mg/kg/日の用量で1日1回強制経口投与した。高用量は ICH S5(R3)ガイド

ラインに従って生殖発生毒性試験の限界量とし、投与容量は5 mL/kg とした。

母動物毒性は、死亡、一般状態、体重、摂餌量、限定した肉眼的病理検査（胸部及び腹部内臓のみ）の結果に基づいて評価した。妊娠15日に採取した試料を用いて血漿中 MOV 濃度を測定した。妊娠28日に残りの全母動物を帝王切開し、妊娠時子宮重量を記録し、各母動物の子宮内容物を検査した。発生毒性は、胚・胎児の生存（母動物1例あたりの黄体数、着床数及び生存胎児数により評価）、胎児重量及び性比、並びに胎児の外表、頭部、内臓及び骨格の形態に基づいて評価した。加えて、胎盤形態を肉眼的に評価した。

母動物の全例が計画屠殺時まで生存した。母動物では、1,000 mg/kg/日群で、投与期間中の一般状態に MOV に関連した変化がみられ、平均体重、体重増加量及び摂餌量にも変化が認められた。一般状態では、母動物の12例中2例に1～6日間の糞便量減少が認められた。平均摂餌量の減少は妊娠7～8日、妊娠12～13日及び妊娠16～17日（対照群と比較してそれぞれ14%、37%及び29%の減少）にみられた。本試験の帝王切開に割り付けた母動物における平均体重増加量は、妊娠7～20日に減少（対照群と比較して41%の減少）した。加えて、帝王切開群の1例及び TK 群の2例で体重減少（8%～9%）が認められた。60、200及び500 mg/kg/日群では、母動物の一般状態、体重及び摂餌量に MOV に関連した変化は認められず、いずれの群でも胸部及び腹部内臓に MOV に関連した肉眼的所見は認められなかった。

胎児については、いずれの群においても、胚・胎児の生存、性比、生存胎児体重、胎児の外表、頭部、内臓及び骨格の形態に MOV に関連した影響は認められなかった。また、胎盤形態にも MOV に関連した変化は認められなかった。

MOV の TK パラメータを表 41に示す。

表 41　妊娠ウサギに MOV を経口投与した際の妊娠 15 日の血漿中 MOV の TK パラメータ（TT #[redacted]-7064）

投与量（mg/kg/日）[a,b]	群	パラメータ	単位	雌	
				平均	標準誤差
60	2	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	0.276	0.0685
		C_{max}	μM	0.0444	0.0187
		T_{max}	時間	2.63	0.851
500	4	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	0.506	0.0213
		C_{max}	μM	0.139	0.0111
		T_{max}	時間	0.625	0.125
1,000	5	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	0.702	0.0398
		C_{max}	μM	0.205	0.0391
		T_{max}	時間	0.667	0.167

$AUC_{0\text{-}24hr}$：投与後0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、MOV：Molnupiravir、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、TK：トキシコキネティクス、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

[a] 妊娠15日の投与後7時間に、対照群の1例で血漿中に MOV が検出された。検出された MOV 濃度が低く、定量された頻度も低く、同時に NHC が検出されなかったことから、動物に MOV を投与していないことが確認された。

[b] 200 mg/kg/日群のデータは、血漿サンプルの採取量が正しくなく、MOV の測定結果に影響を及ぼしたため、報告しなかった。

血漿中 MOV の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} の平均値は60～1,000 mg/kg/日の用量範囲でおおむね用量比を下回った。NHC の TK データは、この分析対象の生体試料中濃度測定結果に再現性が認められなかった（実試料測定再現性不良）ため、報告できなかった。しかしながら、ウサギの胚・胎児発生に関する評価試験（TT #[redacted]-7010）では、妊娠ウサギに125、400及び750 mg/kg/日の用量で投与した際の NHC の TK パラメータが得られている（4.3.6.6項）。

以上、MOV に関連した母動物毒性として、1,000 mg/kg/日で糞便量減少、体重増加量の減少及び摂餌量の減少が認められた。500 mg/kg/日以下の用量で MOV に関連した母動物毒性は認められず、いずれの用量でも MOV に関連した発生毒性は認められなかった。

4.3.6.6　ウサギの胚・胎児発生に関する評価試験（TT #[redacted]-7010）

本試験の目的は、ウサギに MOV を妊娠7日から妊娠19日まで経口投与した際の発生毒性を評価するとともに、母動物での妊娠15日における NHC の TK プロファイルを評価することである。

交尾を確認した Dutch Belted 雌ウサギ（交尾確認日を妊娠0日とした）を各群23匹の4群（帝王切開する毒性評価で各群19匹及び TK 評価で各群4匹）に割り付けた。動物は試験開始時に約28～29週齢であった。妊娠7日から妊娠19日に、媒体（1.0%メチルセルロース／イオン交換水）又は MOV を125、400又は750 mg/kg/日の用量で1日1回強制経口投与した。高用量は、先に実施したウサギの胚・胎児発生に関する予備試験（TT #[redacted]-7064）の1,000 mg/kg/日群で母動物に忍容できない毒性が認められたことに基づいて、母動物に軽微な毒性がみられると予測される用量として選択した。全動物への投与容量は5 mL/kg とした。

母動物毒性は、死亡、一般状態、体重、摂餌量、限定した肉眼的病理検査（胸部及び腹部内臓のみ）の結果に基づいて評価した。妊娠15日に採取した試料を用いて血漿中 NHC 濃度を測定した。妊娠28日に残りの全母動物を安楽殺し、妊娠時子宮重量を記録し、各母動物の子宮内容物を検査した。発生毒性は、胚・胎児の生存（母動物1例あたりの黄体数、着床数及び生存胎児数により評価）、胎児重量及び性比、並びに胎児の外表、頭部、内臓及び骨格の形態に基づいて評価した。加えて、胎盤形態を肉眼的に評価した。

母動物の全例が計画屠殺時まで生存した。母動物では、400 mg/kg/日以上の群で、投与期間中の平均摂餌量の減少（400及び750 mg/kg/日群で妊娠12～13日にそれぞれ最大27%及び42%の減少）がみられ、糞便の異常（無便、糞便減少及び／又は粥状便）の頻度増加も認められた。母動物の平均摂餌量の減少に伴って、母動物の平均体重増加量に MOV に関連した影響が認められた。本試験の帝王切開群に割り付けられた母動物における平均体重増加量は、妊娠7～20日に減少（400及び750 mg/kg/日群で対照群と比較してそれぞれ30%及び18%の減少）し、投与終了後も減少が持続（妊娠20～28日に400及び750 mg/kg/日群で対照群と比較してそれぞれ13%及び18%の減少）した。いずれの群でも、胸部及び腹部内臓に MOV に関連した肉眼的所見は認められなかった。

胎児については、いずれの群においても、胚・胎児の生存、性比、胎児の外表、頭部、内臓及び骨格の形態に MOV に関連した影響は認められなかった。750 mg/kg/日群で、MOV に関連した平均胎児体重の減少（雌及び雄の生存児で対照群と比較してそれぞれ8.5%及び10%の減少）が認められた。400 mg/kg/日以下の群では生存胎児の平均体重に MOV に関連した影響は認められなかった。また、胎盤形態にも MOV に関連した変化は認められなかった。

NHC の TK パラメータを表 42に示す。ウサギの胚・胎児発生に関する予備試験（TT#[redacted]-7064）では MOV の血漿中曝露は軽微であったことから、本試験（TT#[redacted]-7010）では NHC の TK のみ評価した。

表 42　妊娠ウサギに MOV を経口投与した際の妊娠 15 日の血漿中 NHC の TK パラメータ（TT #[redacted]-7010）

投与量（mg/kg/日）	群	パラメータ	単位	雌	
				平均	標準誤差
125	2	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	111	9.04
		C_{max}	μM	65.4	4.69
		T_{max}	時間	0.750	0.144
400	4	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	490	33.3
		C_{max}	μM	204	22.3
		T_{max}	時間	1.00	0.00
750	5	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	1,360	113
		C_{max}	μM	379	23.2
		T_{max}	時間	1.13	0.315

$AUC_{0\text{-}24hr}$：投与後0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、MOV：Molnupiravir、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、TK：トキシコキネティクス、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
媒体対照群の全例で、血漿中 NHC 濃度は生体試料中濃度測定法の定量下限未満であった。

妊娠ウサギに MOV を125～750 mg/kg/日の用量で経口投与した際の血漿中 NHC の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 平均値は用量比をわずかに上回り、C_{max} 平均値はおおむね用量に比例して増加した。

以上、MOV に関連する母動物毒性として、400 mg/kg/日以上の用量で体重増加量の減少を伴う摂餌量の減少及び糞便異常がみられた。発生毒性としては、750 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24hr}$ の1360 μM·hr はヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の18倍に相当）で平均胎児体重の減少のみがみられた。これらの結果に基づき、母動物毒性についての無毒性量（及び無影響量）は125 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24hr}$ の111 μM·hr はヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の1.5倍に相当）であり、発生毒性についての無毒性量（及び無影響量）は400 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24hr}$ の490 μM·hr はヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の6.5倍に相当）であった。

4.3.7　局所刺激性試験

局所刺激性試験は、これまでに実施していない。局所刺激性は、マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験の一部として評価した。

4.3.8　その他の毒性試験

4.3.8.1　抗原性試験／免疫原性試験

反復投与毒性試験において、被験物質の抗原性に起因すると考えられる所見又は変化は認められなかった。したがって、抗原性／免疫原性の評価は実施しなかった。

4.3.8.2　免疫毒性試験

イヌの28日間投与毒性試験の高用量及び長期間の投与で認められた可逆的かつモニタリング可能な骨髄細胞の充実性低下及びそれに伴う血小板減少を除いて、反復投与毒性試験（4.3.3項）で免疫毒性を示唆する変化は認められなかった。このため、ICH S8「医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン」に従い、追加の免疫毒性試験は実施しなかった。反復投与毒性試験の成績からは、自己免疫性又は炎症性の毒性影響を示唆する変化は認められず、リンパ系組織の毒性変化も認められなかった。イヌの28日間投与毒性試験では、14日間（50 mg/kg/日）又は21日間（17 mg/kg/日）の投与後に、骨髄への影響として細胞充実性の明らかな低下が認められた。血液学的検査値の変化の程度は投与7日に比較的軽度であり、より重度の変化は投与を継続した投与14ー21日後までみられなかった。骨髄の変化は、約1週間（50 mg/kg/日群）又は少なくとも1ヵ月間（17 mg/kg/日群）の休薬期間後に、それぞれ部分的又は完全に回復した。血液学的検査、臓器重量、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査の結果を総合すると、エビデンスの重み付けから、臨床開発プログラムで計画している投与期間において、被験物質が免疫毒性の懸念を引き起こすことはないと考えられる。

4.3.8.3　その他の試験

4.3.8.3.1　光毒性

4.3.8.3.1.1　MOV 及び NHC の光反応性評価（TT #[redacted]-7814）

MOV 及び NHC は290～700 nm の間の波長で光を吸収し、モル吸光係数は1,000 L mol^{-1} cm^{-1}超であった。これらの結果から、両分子についての光反応性の評価が必要であると考えられた。MOV 及び NHC のいずれも、200 µM の濃度でスーパーオキシドアニオンや一重項酸素を含む ROS を生成しないことが示され、ICH S10ガイドライン「医薬品の光安全性評価ガイドライン」に照らして MOV 及び NHC のいずれも光反応性はないと考えられた。このため、MOV 及び NHC はヒトにおいて光毒性を示す懸念は低く、ICH S10ガイドラインによると追加の光毒性試験は必要とされない。

4.3.8.3.2　rasH2野生型マウスの7日間経口投与 TK 試験（TT #[redacted]-9011）

本試験の目的は、CByB6F1Tg(HRAS)2Jic 野生型マウス（ハイブリッド系）に MOV を7日間連日強制経口投与した際の NHC の TK プロファイルを検討することである。

rasH2野生型マウス（ハイブリッド系）を各群雌雄各18匹の4群に割り付け、媒体（1.0%メチルセルロース／イオン交換水）を用いて MOV を100、300、700若しくは2,000 mg/kg/日の用量で投与した。全例で投与容量は10 mL/kg とした。

忍容性を、死亡、一般状態、体重及び摂餌量に基づいて評価した。投与7日に動物から採取した試料を用いて血漿中 NHC 濃度を測定した。

試験期間中に死亡は認められなかった。試験期間中、いずれの投与群においても一般状態の変化は認められず、体重及び摂餌量は各群間で同程度であった。

血漿中 NHC の TK パラメータを表 43に示す。

表 43 マウスに MOV を経口投与した際の投与 7 日の血漿中 NHC の TK パラメータ（TT #[redacted]-9011）

投与量（mg/kg/日）	群	パラメータ	単位	雌		雄		雌雄合算	
				平均	標準誤差	平均	標準誤差	平均	標準誤差
100	1	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	24.8	1.67	34.4	4.49	29.6	2.68
		C_{max}	μM	22.8	0.747	24.7	1.95	23.8	1.03
		T_{max}	時間	0.500	NC	0.500	NC	0.500	NC
300	2	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	71.0	3.24	82.5	4.44	76.8	3.25
		C_{max}	μM	78.1	5.53	71.8	6.59	74.9	4.10
		T_{max}	時間	0.500	NC	0.500	NC	0.500	NC
700	3	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	199	13.1	272	17.6	236	13.4
		C_{max}	μM	205	19.9	223	22.1	214	13.9
		T_{max}	時間	0.500	NC	0.500	NC	0.500	NC
2000	4	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	1,190	130	1,640	74.9	1,420	86.1
		C_{max}	μM	844	120	1,080	122	960	92.5
		T_{max}	時間	0.500	NC	0.500	NC	0.500	NC

$AUC_{0\text{-}24hr}$：投与後0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、MOV：Molnupiravir、NC：算出せず、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、TK：トキシコキネティクス、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

MOV を1日1回反復経口投与した際の投与7日の血漿中 NHC の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} に大きな性差は認められなかった。血漿中 NHC の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} の平均値は、100～700 mg/kg/日の用量範囲ではおおむね用量に比例して増加し、700～2,000 mg/kg/日では用量比を上回って増加した。

4.3.8.3.3　SD ラット及び Fischer 344ラットの探索的5日間経口投与 TK 試験（TT #[redacted]-1015）

本試験の目的は、雄の SD ラット及び Fischer 344ラットに MOV を5日間経口投与した際の MOV 及び NHC の TK プロファイルを検討することである。

雄の Sprague-Dawley Crl:CD(SD)ラット及び Fischer 344 WT:F344/NHsd ラットを各系統につき各群11匹の3群に割り付け、媒体（1.0%メチルセルロース／イオン交換水）中 MOV を50、150又は500 mg/kg/日の用量で投与した。投与容量は10 mL/kg とした。死亡の有無を連日観察した。血漿中 MOV 及び NHC 濃度を投与5日に測定した。すべての動物は試験終了まで生存し、最終の血液試料採取後に剖検せずに安楽殺した。

TK パラメータを表 44及び表 45に示す。

表 44　SD ラット又は Fischer 344 ラットに MOV を経口投与した際の投与 5 日の血漿中 MOV の TK パラメータ（TT #[redacted]-1015）

投与量（mg/kg/日）	群	系統	パラメータ	単位	雄	
					平均	標準誤差
50	1	Sprague-Dawley Crl:CD(SD)	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	0.149	0.0275
			C_{max}	μM	0.0780	0.00696
			T_{max}	時間	0.500	NC
150	2		$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	0.362	0.0260
			C_{max}	μM	0.264	0.0130
			T_{max}	時間	0.500	NC
500	3		$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	1.89	0.201
			C_{max}	μM	1.04	0.156
			T_{max}	時間	0.500	NC
50	4	Fischer 344 F344/NHsd	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	0.103	0.0120
			C_{max}	μM	0.0849	0.00582
			T_{max}	時間	0.500	NC
150	5		$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	0.475	0.0308
			C_{max}	μM	0.282	0.00976
			T_{max}	時間	0.500	NC
500	6		$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	2.00	0.141
			C_{max}	μM	1.11	0.0377
			T_{max}	時間	0.500	NC

$AUC_{0\text{-}24hr}$：投与後0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、MOV：Molnupiravir、NC：算出せず、TK：トキシコキネティクス、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

表 45　SD ラット又は Fischer 344 ラットに MOV を経口投与した際の投与 5 日の血漿中 NHC の TK パラメータ（TT #[redacted]-1015）

投与量（mg/kg/日）	群	系統	パラメータ	単位	雄	
					平均	標準誤差
50	1	Sprague-Dawley Crl:CD(SD)	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	14.8	1.98
			C_{max}	μM	6.70	1.01
			T_{max}	時間	0.500	NC
150	2		$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	57.6	7.37
			C_{max}	μM	23.4	3.20
			T_{max}	時間	0.500	NC
500	3		$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	302	45.0
			C_{max}	μM	101	15.2
			T_{max}	時間	1.00	NC
50	4	Fischer 344 F344/NHsd	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	6.50	0.357
			C_{max}	μM	4.53	0.321
			T_{max}	時間	0.500	NC
150	5		$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	29.8	1.93
			C_{max}	μM	20.9	2.16
			T_{max}	時間	0.500	NC
500	6		$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	159	14.5
			C_{max}	μM	99.0	9.70
			T_{max}	時間	0.500	NC

$AUC_{0\text{-}24hr}$：投与後0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、MOV：Molnupiravir、NC：算出せず、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、TK：トキシコキネティクス、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

SD 雄ラットにおいて、血漿中 MOV（プロドラッグ）の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 平均値は50～150 mg/kg/日の用量範囲ではおおむね用量に比例して増加したが、150～500 mg/kg/日では用量比をわずかに上回って増加した。血漿中 MOV の C_{max} 平均値は50～500 mg/kg/日で用量比を上回って増加した。血漿中 NHC の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} の平均値は50～500 mg/kg/日の用量範囲で用量比を上回って増加した。

Fischer 344雄ラットでは、血漿中 MOV 及び NHC の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} の平均値は50～500 mg/kg/日の用量範囲で用量比を上回って増加した。

雄の SD ラット及び Fischer 344ラットにおける血漿中 NHC の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} の平均値は、血漿中 MOV の値よりも大幅に高かった（SD ラットでそれぞれ99～160及び86～97倍、Fischer 344 ラットでそれぞれ63～80及び53～89倍）。

Fischer 344ラットにおける血漿中 MOV の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} の平均値は、SD ラットで得られた値とおおむね同程度であったが、50 mg/kg/日群の Fischer 344ラットの $AUC_{0\text{-}24hr}$ は SD ラットの値よりもわずかに低かった（0.69倍）。Fischer 344ラットにおける血漿中 NHC の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 平均値は、SD ラットよりもおおむね低く（0.44～0.53倍）、Fischer 344ラットにおける50 mg/kg/日投与時の血漿中 NHC の C_{max} 平均値は、SD ラットよりもやや低かった（0.68倍）が、150及び500 mg/kg/

日投与時の血漿中 NHC の C_{max} 平均値は両系統のラットで同程度であった。

4.3.8.3.4　非妊娠ウサギの探索的14日間経口投与忍容性及び TK 試験（TT #[redacted]-7043）

本試験の目的は、非妊娠ウサギに MOV を1日1回14日間経口投与した際の忍容性を検討するとともに、ウサギの胚・胎児発生に関する予備試験（TT #[redacted]-7064）における用量設定の根拠とするため、投与7日の MOV 及び NHC の TK プロファイル並びに投与開始15日目の血液学的パラメータを評価することである。

Dutch Belted 雌ウサギ（約28週齢）15匹を各群3匹の5群に割り付け、媒体（1.0%メチルセルロース／イオン交換水）又は MOV を3、30、300若しくは1,000 mg/kg/日の用量で1日1回強制経口投与した。高用量は ICH S5(R3)ガイドラインに従って生殖発生毒性試験の限界量とし、投与容量は5 mL/kg とした。

忍容性は、死亡、一般状態、体重、摂餌量及び血液学的検査の結果に基づいて評価した。投与動物から採取した試料を用いて血漿中 MOV 及び NHC 濃度を測定した。

全例が予定の試験終了まで生存した。一般状態に MOV に関連した変化は認められなかった。

1,000 mg/kg/日群で、MOV に関連した体重減少（投与1～15日で対照群の平均75 g の増加に対して1,000 mg/kg/日群で平均36 g の減少）及び摂餌不良が認められた。

3、30及び300 mg/kg/日群では、対照群と比較して平均体重及び摂餌量に MOV に関連した変化は認められなかった。

血液学的パラメータに、MOV に関連した変化は認められなかった。

投与7日の TK パラメータを表 46及び表 47に示す。

表 46　非妊娠ウサギに MOV を経口投与した際の投与 7 日の血漿中 MOV の TK パラメータ（TT #[redacted]-7043）

投与量（mg/kg/日）	群	パラメータ	単位	雌	
				平均	標準誤差
3	2	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	NC[a]	NC[a]
		C_{max}	μM	0.0187	0.00777
		T_{max}	時間	17.3	6.67
30	3	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	0.155	0.0445
		C_{max}	μM	0.0124	0.00314
		T_{max}	時間	10.7	6.89
300	4	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	0.547	0.0739
		C_{max}	μM	0.131	0.0326
		T_{max}	時間	0.667	0.167
1,000	5	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	1.01	NC[b]
		C_{max}	μM	0.275	0.0257
		T_{max}	時間	0.500	0.00

$AUC_{0\text{-}24hr}$：投与後0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、MOV：Molnupiravir、NC：算出せず、TK：トキシコキネティクス、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

[a] 定量下限値以上が少数例であったため、算出せず。

[b] 評価可能な動物数が2例のみであったため、算出せず（投与後24時間に1例から検体を採取できなかった。投与後24時間の試料が MOV の曝露量に大きく寄与するため、MOV の平均値の算出にはこの個体の値を含めなかった）。

表 47　非妊娠ウサギに MOV を経口投与した際の投与 7 日の血漿中 NHC の TK パラメータ（TT #[redacted]-7043）

投与量（mg/kg/日）	群	パラメータ	単位	雌	
				平均	標準誤差
3	2	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	3.03	0.177
		C_{max}	μM	1.80	0.431
		T_{max}	時間	0.833	0.167
30	3	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	30.7	1.92
		C_{max}	μM	17.2	1.67
		T_{max}	時間	0.500	0.00
300	4	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	423	24.1
		C_{max}	μM	165	20.9
		T_{max}	時間	1.33	0.333
1,000	5	$AUC_{0\text{-}24hr}$	μM·hr	2,210	195[a]
		C_{max}	μM	578	39.4
		T_{max}	時間	1.33	0.333

$AUC_{0\text{-}24hr}$：投与後0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、MOV：Molnupiravir、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、TK：トキシコキネティクス、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

[a] 投与後24時間に1例から試料を採取できなかった。NHC の算出に実質的な影響を及ぼさないと考えられたため、NHC の平均値の算出にこの個体の値を含めた。

血漿中 MOV について、3 mg/kg/日では、多くの試料が定量下限未満であったため、$AUC_{0\text{-}24hr}$ 平均値は評価できなかった。30～1,000 mg/kg/日では $AUC_{0\text{-}24hr}$ 平均値はおおむね用量比を下回って増加したが、血漿中 MOV の C_{max} 平均値は3及び30 mg/kg/日で同程度であり、30～1,000 mg/kg/日の間でおおむね用量に比例して増加した。

血漿中 NHC の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 平均値は3～30 mg/kg/日の用量範囲では用量に比例して増加し、30～1,000 mg/kg/日では用量比を上回って増加した。血漿中 NHC の C_{max} 平均値はすべての用量範囲で用量に比例して増加した。

以上、全例が予定の試験終了まで生存した。MOV に関連した変化として、1,000 mg/kg/日で平均体重の減少及び摂餌不良が認められた。

4.3.8.3.5　Fischer 344ラットの7日間経口投与用量設定試験（TT #[redacted]-9027）

本試験では、Fischer 344WT:F344/NHsd 雄ラットにおける MOV の忍容性を500 mg/kg/日までの用量で評価した。最高用量は先に実施した SD ラットの28日間経口投与毒性試験（TT #[redacted]-7814）で検討した最高用量である。Fischer 344ラットを各群雄3匹の3群に割り付け、媒体（1.0%メチルセルロース／イオン交換水）又は MOV を250若しくは500 mg/kg/日の用量で7日間強制経口投与した。投与容量は10 mL/kg とした。

忍容性は、死亡、一般状態、体重、摂餌量及び臨床検査の結果に基づいて評価した。また、血漿中薬物濃度を投与7日に測定した。

死亡は認められず、全例が試験終了時まで生存した。250及び500 mg/kg/日群の全例で投与5日から粗毛がみられ、500 mg/kg/日群の1例で投与6日から円背位がみられた。摂餌量及び体重に特記すべき変化は認められなかった。対照群と比較して、250及び500 mg/kg/日群で、投与8日の平均赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値に統計学的に有意なごく軽度の減少（それぞれ10%～12%及び16%～17%の減少）が認められた。これらの変化は MOV に関連する影響である可能性があるが、これらの群（対照群ではなく）から採取した投与7日の生体試料中濃度測定のための採血量が多かったことがこれらの低値に寄与している可能性がある。両用量でラットにおける NHC の曝露（投与7日の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は250及び500 mg/kg/日でそれぞれ133及び233 μM·hr）を確認した。

以上、Fischer 344雄ラットに MOV を500 mg/kg/日までの用量で7日間投与したところ、忍容性が認められた。

4.3.8.3.6　Fischer 344 Big Blue®トランスジェニックラットを用いた *cII* 遺伝子座における in vivo 突然変異試験（生前検査部分のみ）（TT #[redacted]-9047）

本試験の目的は、Fischer 344 Big Blue®雄トランスジェニックラットの精巣における *cII* 遺伝子の突然変異に対する MOV の影響を検討することであった。しかし、Fischer 344 Big Blue®トランスジェニックラットを用いた別の試験（TT #[redacted]-9025）で肝臓及び骨髄の体細胞で陰性結果が得られた（4.3.4.6項）ことから、本試験の Big Blue®変異体解析部分は実施しなかった。このため、本試験の試験デザイン及び生前検査部分のみを以下に示す。

雄ラット（各群6匹）に MOV を0（媒体対照）、50、150又は500 mg/kg/日の用量で投与した。媒体には1%メチルセルロース／イオン交換水を用いた。投与容量を10 mL/kg とし、被験物質又は媒体対照を1日1回28日間連日強制経口投与した。高用量の500 mg/kg/日は、用量設定試験（TT #[redacted]-9027）で Fischer 344ラットに MOV を500 mg/kg/日の用量で7日間経口投与した際にみられた円背位及び粗毛を含む一般状態の変化並びに血液学的検査所見（4.3.8.3.5項）に基づいて選択した。陽性対照の動物には、ENU（リン酸緩衝液、pH6.00）を20 mg/kg/日の用量で投与1、2、3、12、19及び26日に強制経口投与した。ENU についても投与容量を10 mL/kg とした。

忍容性を、死亡、一般状態、体重及び摂餌量に基づいて評価した。投与56日に炭酸ガスの過剰曝露により動物を屠殺した。剖検時に、変異体解析のため、右精巣、肝臓（内側右葉）及び骨髄を採取した。

死亡はみられなかった。500 mg/kg/日群で平均体重増加量の減少（媒体対照群と比較して12%の減少）が認められた。摂餌量に特記すべき変化は認められなかった。

4.3.8.3.7　アカゲザルの7日間経口投与忍容性試験（TT #[redacted]-7817）

本試験の目的は、雌雄のアカゲザルに150、300又は500 mg/kg/日の用量を漸増にて各7日間連日投与（それぞれ Phase 1、2及び3とし、各 Phase 間に7日間の休薬期間を設定）した際の MOV の毒性及び忍容性を評価することである。毒性及び忍容性は、死亡、一般状態、体重、摂餌量及び臨床検査の結果に基づいて評価した。

500 mg/kg/日までの用量でMOVは良好な忍容性を示し、被験物質の投与に関連した死亡はなく、体重、摂餌量（定性的検査）及び臨床検査に変化は認められなかった。一般状態の観察で、300 mg/kg/日以上を投与した雄及び300 mg/kg/日を投与した雌に、被験物質の投与の関連する粥状便及び／又は液状便が時折みられた。

血漿中 NHC の TK パラメータを表 48、表 49及び表 50に示す。

表 48　アカゲザルに MOV を 150 mg/kg/日の用量で経口投与した際の血漿中 NHC の TK パラメータ（雌雄各 3 例の平均値）（TT #[redacted]-7817）

性別	測定日	C_{max} (μM)	$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)	T_{max} (時間)	$t_{1/2}$ (時間)
雄	1	23.2	42.1	1.0	0.93
雌	1	27.7	57.3	1.3	0.61
雄	7	28.7	41.1	1.3	0.39
雌	7	31.5	51.6	1.3	0.51

$AUC_{0-\infty}$：投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、MOV：Molnupiravir、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、$t_{1/2}$：半減期、TK：トキシコキネティクス、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

表 49　アカゲザルに MOV を 300 mg/kg/日の用量で経口投与した際の血漿中 NHC の TK パラメータ（雌雄各 3 例の平均値）（TT #[redacted]-7817）

性別	測定日	C_{max} (μM)	$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)	T_{max} (時間)	$t_{1/2}$ (時間)
雄	1	88.5	132.1	1.3	1.9
雌	1	70.7	141.7	2.0	1.2
雄	7	70.0	129.2	1.0	2.24
雌	7	134.9	229.9	1.7	1.36

$AUC_{0-\infty}$：投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、MOV：Molnupiravir、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、$t_{1/2}$：半減期、TK：トキシコキネティクス、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

表 50　アカゲザルに MOV を 500 mg/kg/日の用量で経口投与した際の血漿中 NHC の TK パラメータ（雌雄各 3 例の平均値）（TT #[redacted]-7817）

性別	測定日	C_{max} (μM)	$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)	T_{max} (時間)	$t_{1/2}$ (時間)
雄	1	222.7	338.1	1.3	2.6
雌	1	59.8	180.3	1.3	1.7
雄	7	146.7	302.4	1.7	2.09
雌	7	115.9	246.4	1.7	2.82

$AUC_{0-\infty}$：投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、MOV：Molnupiravir、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、$t_{1/2}$：半減期、TK：トキシコキネティクス、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

MOV の血漿中濃度は投与後0.5時間に全動物で定量可能であり、MOV は単回及び反復経口投与後に速やかに吸収されることが示された。しかし、MOV については、全身曝露量が非常に低いことから、意義がある TK パラメータを得ることはできなかった。

NHC の血漿中濃度は投与後0.5時間に全動物で定量可能であり、MOV の単回及び反復経口投与後に NHC が速やかに生成されることが示された。MOV を150、300又は500 mg/kg/日の用量で単回経口投与した際の NHC の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$に基づく）は概して用量に依存して増加した。150、300又は500 mg/kg/日の用量で反復経口投与した際の NHC の全身曝露量の蓄積はほとんどなかった。NHC の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、雌雄でおおむね同程度（2倍未満の差）であった。

4.3.9　非臨床試験でのリスク評価

4.3.9.1　試験動物種の根拠

ラット及びイヌはいずれも、臨床試験を支援する最新の規制ガイダンス「ICH M3(R2)：医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」において、医薬品の毒性評価のための動物種として認められている。ラット及びイヌのいずれにおいても NHC 代謝物が生成され、MOV の in vitro 及び in vivo 代謝プロファイル、並びに in vivo 薬物動態プロファイルが許容可能であることが示されている。

非臨床試験の動物種における MOV の三リン酸化体（NHC-TP：細胞内でのみ存在する MOV の活性型）の生成を実証するため、in vivo で種々の組織における三リン酸化体の濃度を測定したところ、投与後24時間のイヌの脳嗅球、肝臓及び脾臓でそれぞれ8.3、27.9及び202 nmol/g であり、500 mg/kg を投与した3時間後のラットの骨髄で30 nmol/g であった。

NHC-TP の薬理学的標的はウイルス RdRp である。最近の研究では、哺乳類でテロメラーゼ逆転写酵素による短い siRNA 配列の RdRp 様増幅についていくつかの事例［69］が示されているが、RdRp 自体は哺乳類ゲノムでは検出されておらず［70］、したがって、RdRp は外来の標的と考えられる。

4.3.9.2　動物とヒトにおける全身曝露量

MOV の動物とヒトとの全身曝露比は、MOV が NHC に速やかに加水分解され、ヒトの血漿中では概して検出されていない（LLOQ は0.0152 µM）ことから算出していない。ラット及びイヌの無毒性量（それぞれ500及び6 mg/kg/日）における投与28日の血漿中 MOV の C_{max} は、それぞれ1.1及び0.42 µM であり、ヒトの血漿中濃度（概して LLOQ の0.0152 µM 未満）よりもはるかに高い。

NHC の全身曝露比を表 51に示す。

表 51 NHC の全身曝露比

動物種	試験期間	投与量（mg/kg/日）	$AUC_{0\text{-}24hr}$（μM·hr）（雌/雄）[a]	全身曝露比（雌/雄）臨床用量の800 mg Q12H[b]との比較
反復投与毒性試験				
rasH2野生型マウス	1ヵ月間[c]	100	29.6	0.4
		300（無毒性量）	76.8	1.0
		700	236	3.1
		2,000	1,420	19
ラット	1ヵ月間	50	9.7/21	0.1/0.3
		150	42/108	0.6/1.4
		500（無毒性量）	319/590	4.2/7.8
	3ヵ月間	150（雄のみ、無毒性量）	52.2	0.7
		200（雌のみ）	67.6	0.9
		500（雌の無毒性量）	250/408	3.3/5.4
		1,000	706/1120	9.3/15
イヌ	1ヵ月	6（無毒性量）	9.5	0.1
		17	29.7	0.4
		50	118.8	1.6
生殖発生毒性試験				
ラット	受胎能・初期胚発生に関する試験	100	14.9/45.6	0.2/0.6
		250	61.4/179	0.8/2.4
		500（雌雄一般毒性・生殖毒性の無毒性量）	157/463	2.1/6.1
	胚・胎児発生に関する試験	100	18.4	0.2
		250（母動物毒性・発生毒性の無毒性量）	58.3	0.8
		500	217[d]	2.9
		1,000[e]	570[f]	7.5
ウサギ	胚・胎児発生に関する試験	125（母動物毒性の無毒性量）	111	1.5
		400（発生毒性の無毒性量）	490	6.5
		750	1360	18

$AUC_{0\text{-}24hr}$：投与後0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、Q12H：12時間間隔

[a] rasH2野生型マウス及びイヌの試験では雌雄合算で、ラットの試験では雌雄別に示す。

[b] $AUC_{0\text{-}24hr}$に基づく全身曝露比は、臨床用量の800 mgを12時間間隔で投与したときの$AUC_{0\text{-}24hr}$（75.6 μM·hr）を用いて算出した。

[c] rasH2野生型マウスの28日間経口投与試験（TT #[redacted]-9037）での曝露量は、rasH2野生型マウスの7日間経口投与TK試験（TT #[redacted]-9011）から得た。

[d] GLP適用のラットの胚・胎児発生に関する予備試験（TT #[redacted]-7054）の値である。評価試験（TT #[redacted]-7000）では、500 mg/kg/日群では投与後0.5、1、2及び4時間に採取した血漿サンプル量が正しくなかったため、同群の$AUC_{0\text{-}24hr}$を算出できなかった。

[e] GLP適用のラットの胚・胎児発生に関する予備試験（TT #[redacted]-7054）の用量を示す。評価試験（TT #[redacted]-7000）では、死亡を含む母動物毒性のため1,000 mg/kg/日の設定はなく、最高用量は500 mg/kg/日である。

[f] GLP適用のラットの胚・胎児発生に関する予備試験（TT #[redacted]-7054）の値である。

4.3.9.3　非臨床試験でのリスク評価及び毒性データのまとめ

MOV の毒性を、一連の遺伝毒性試験（細菌を用いた復帰突然変異試験、in vitro 及び in vivo 小核試験、in vivo Pig-a 突然変異試験並びに Big Blue® トランスジェニックラットを用いた in vivo 突然変異試験）、マウス、ラット及びイヌの忍容性試験、反復投与毒性試験（ラットを用いた3ヵ月間投与までの試験並びに rasH2野生型マウス及びイヌを用いた1ヵ月間投与試験）、雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で評価した。全体として、MOV の毒性プロファイルは、MOV の臨床試験の実施を支持するものである。以下に現在評価中の最高臨床用量（800 mg を12時間間隔で投与）での臨床曝露量（75.6 μM·hr）との曝露比とともに示す。

遺伝毒性／変異原性リスク評価：

4.3.4項に詳述した遺伝毒性及び変異原性についての総合評価では、哺乳動物の in vivo において MOV に遺伝毒性及び変異原性はないことが示された。遺伝毒性試験の成績を総合すると、MOV の臨床使用における遺伝毒性リスクは低い。

毒性の標的臓器：

GLP 適用の反復投与毒性試験で特定された毒性の標的臓器は、イヌでは骨髄のみ、ラットでは骨及び軟骨のみであった。加えて、ラット及びイヌを用いた7日間投与忍容性試験において、最大耐量を超える用量（ラットでは2,000 mg/kg/日、イヌでは300 mg/kg/日以上）で消化管毒性及び肝毒性が認められた（後述）。これらの所見が臨床用量の800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の臨床曝露量より高い曝露量（ラットで2,000 mg/kg/日投与時の曝露量は雌で61倍、雄で91倍、イヌで300 mg/kg/日投与時の曝露量は19倍に相当）でみられたことを考慮すると、これらの所見の臨床的意義は低いと考えられる。

骨髄／血液毒性：

イヌの1ヵ月間投与毒性試験では、重度の血小板減少及びこれに関連する出血（一般状態で有害な変化を伴う）を含む汎血球減少が主にみられたため、17 mg/kg/日の用量では投与21及び22日、50 mg/kg/日の用量では投与12又は14日の早期に投与を終了した。剖検では、17 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の0.4倍に相当）以上の群で骨髄のすべての造血系細胞に有害な影響がみられ、その結果として血液学的検査値に変化が認められた。血液学的検査での変化は投与7日に比較的軽度で、投与を継続した投与14ー21日後により重度の変化がみられた。1ヵ月間休薬後の17 mg/kg/日群では、骨髄の変化に完全な回復が認められ、休薬期間後の血液学的検査値は本質的に正常であった。50 mg/kg/日群の動物は、試験計画書に規定された休薬期間を完了する前に安楽死させたが、短縮された休薬期間で骨髄の変化に部分的な回復がみられた。6 mg/kg/日を28日間投与した動物でみられた血液学的検査での所見は、ごく軽度で、有害ではない回復性の変化のみであった。したがって、イヌにおける無毒性量は6 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量75.6 μM hr の0.1倍に相当）であった。

これまでにイヌでみられた重度の骨髄／血液毒性は、以下に詳述するように、種特異的で、用量及び時間依存的であり、回復性の変化であることが示されている。

- イヌの1ヵ月間投与毒性試験において、7日間の投与でみられた血液学的検査での変化はその後の検査結果と比べて比較的軽度であり、骨髄及び血液学的検査での変化に投与中止により回復性が認められた。臨床での投与期間は10.5日以内と予想され、血液学的検査での変化は注意深くモニタリングされている。
- ラットに1,000 mg/kg/日（雌及び雄の曝露量はヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量のそれぞれ9.3及び15倍に相当）を3ヵ月間投与、又は rasH2野生型マウスに2,000 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の19倍に相当）で1ヵ月間投与しても、骨髄／血液毒性は認められなかった。また、雌ウサギに1,000 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の29倍に相当）を2週間投与、又はアカゲザルに500 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の3.6倍に相当）で7日間投与しても、骨髄／血液学的検査に変化は認められなかった。血液学的検査項目での所見、特に網状赤血球（89%）、白血球数及びリンパ球の絶対数が減少（52%）は、ラットの7日間投与用量設定試験の2,000 mg/kg/日（雌及び雄の曝露量はヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量のそれぞれ61及び91倍に相当）でのみ認められた。

骨及び軟骨毒性：

ラットの3ヵ月間経口投与毒性試験のみで、骨及び軟骨の毒性が長骨（大腿骨及び脛骨）に、雄では500 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の5.4倍に相当）以上、雌では1,000 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の9.3倍に相当）の投与で認められた。これらの所見は、骨端軟骨成長板の厚さの増大による骨形成の低下であり、1,000 mg/kg/日群の雄で骨幹端骨梁の種々の程度の減少及び同群の雌雄で関節軟骨の肥厚が認められた。500 mg/kg/日群の雄にも関節軟骨のごく軽度の肥厚が認められた。以下の点を考慮すると、これらの骨及び軟骨の所見は成人に対して重大なリスクを示すものではない。

- 3ヵ月間投与毒性試験では、急速に成長しているラット（試験開始時5～6週齢であり、試験期間中に体重が約2倍に増加した）を用いて実施したが、成人の成熟した骨格には骨端軟骨成長板はもはや存在していない。
- ラットで認められた骨及び軟骨の所見は3ヵ月間投与後のみにみられ、同様の変化はラットに最高500 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の雌及び雄でそれぞれ4.2及び7.8倍に相当）を1ヵ月間投与、イヌに最高50 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の1.6倍に相当）を14日間投与、rasH2野生型マウスに最高2,000 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の19倍に相当）を1ヵ月間投与しても認められなかった。

ラットの3ヵ月間投与毒性試験でのみ認められたその他の軟骨の所見として、雄の500 mg/kg/日以上の投与で気管軟骨の軟骨細胞の細胞質にごく軽度から軽度の変化が認められた。この変化は、

変性又は炎症性変化を伴うものではなく、軟骨の全体構造又は完全性に影響を及ぼすものではなく、気道の大きさ又は直径に影響を及ぼしていないことから、有害な変化ではない。雄の150 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の0.7倍に相当）及び雌の500 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の3.3倍に相当）の投与では骨及び軟骨に変化は認められなかった。

消化管毒性：

ラットの7日間投与用量設定試験では、2,000 mg/kg/日（雌及び雄の曝露量はヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量のそれぞれ61及び91倍に相当）の投与で、雄の胃に有害な変化（内容物による膨満）がみられ、雌での変化の程度は雄より小さかった。ラットに1,000 mg/kg/日（雌及び雄の曝露量はヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量のそれぞれ9.3及び15倍に相当）を3ヵ月間投与しても、同様の変化は認められなかった。したがって、高い曝露量でみられたことを考慮すると、これらの変化の臨床的意義は低いと考えられる。

イヌの7日間投与用量設定試験では、高用量の MOV の投与で、消化管により重い変化がみられ、一般状態に重度の毒性変化（横臥位、粘膜蒼白、口腔内の潰瘍形成、黒色タール状便、頻脈及びショックを示唆する他の変化）及び重度の体重減少が認められたため、300及び1,000 mg/kg/日群の投与を早期に終了した。300及び1,000 mg/kg/日での血漿中曝露量は、ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量のそれぞれ19及び66倍に相当した。肉眼的病理検査では、消化管（口腔、食道、小腸及び大腸）に、赤色及び／又は暗色巣、粘膜の変色（暗色化、赤色化及び／又は緑色化）及び肥厚がみられた。100 mg/kg/日群では、早期屠殺に至らなかったものの、消化管に中等度の影響が認められた。

より低用量（イヌの1ヵ月間投与毒性試験）では、50 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の1.6倍に相当）群の雄1例で、頬粘膜及び食道のびらん又は潰瘍が認められた。17及び50 mg/kg/日群の一部のイヌで消化管全域にみられた赤色化の肉眼的病理所見は、病理組織学的には出血に対応したが、覆っている上皮に関連する毒性を示唆する変化はなかった。したがって、これらの用量で消化管に認められた出血（及び主に50 mg/kg/日で他の臓器にみられた出血）は、同時に発現している重度の血小板減少に起因するものと考えられた。

肝毒性に伴う変化：

イヌの7日間投与用量設定試験で、血中肝酵素の増加が300（AST で約2倍）及び1,000 mg/kg/日群（ALP 及び ALT で最大5倍、AST で30倍）で認められた。300及び1,000 mg/kg/日での NHC の AUC は、ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量のそれぞれ19及び66倍に相当した。対照的に、50 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の1.6倍に相当）までの用量を投与したイヌの1ヵ月間投与毒性試験では、全群の全動物で肝臓関連の臨床検査及び臓器重量に変化はなく、肝臓の肉眼的病理検査及び病理組織学的検査でも正常であった。加えて、イヌの7日間投与用量設定試験では、100 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の8.4倍に相当）で肝臓の生化学的検査項目に変化は認められなか

った。

ラットの7日間投与用量設定試験において、2,000 mg/kg/日（雌及び雄の曝露量はヒトに800 mgを12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量のそれぞれ61及び91倍に相当）の投与で、ALT 及び AST のごく軽度の増加（2倍以下）がみられた。加えて、雌では、カルシウム、グルコース及び無機リンの増加も認められた。しかしながら、これらの変化はごく軽度であり、剖検での肝臓の重量及び肉眼的外観（実施された組織形態学的検査）に、上記変化に関連した変化はなかった。3ヵ月間投与毒性試験では、最高用量である1,000 mg/kg/日（雌及び雄の $AUC_{0\text{-last}}$ はヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量のそれぞれ9.3及び15倍に相当）までで、肝毒性を示唆する臨床検査値の変化はみられず、病理組織学的検査にも変化は認められなかった。したがって、高い曝露量でみられたことを考慮すると、これらの変化の臨床的意義は低いと考えられる。

生殖発生毒性：

雌雄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では、最高用量の500 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の雌で2.1倍、雄で6.1倍に相当）まで、受胎能及び初期胚発生に MOV に関連する影響は認められなかった。器官形成期に MOV を投与した妊娠ラットの試験では、胚致死（着床後死亡）及び催奇形性を含む発生毒性が1,000 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の7.5倍に相当）で、胎児の成長遅延が500 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の2.9倍に相当）以上で認められた。250 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の0.8倍に相当）までの用量では発生毒性は認められなかった。妊娠ウサギの試験では、発生毒性として、750 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の18倍に相当）で平均胎児体重の減少のみがみられた。400 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の6.5倍に相当）までの用量では、発生毒性は認められなかった。臨床試験において、妊娠可能な女性を組み入れる場合は、治験実施計画書及び該当する規制「ICH M3(R2)：医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス、ICH S5(R3)： 医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドラインなど」に従うべきである。

全体として、非臨床安全性プロファイルは、MOV の臨床開発の継続を支持するものである。

5　臨床試験成績

成人被験者を対象に合計6つの臨床試験（完了した1つの試験及び実施中の5つの試験）で MOV を評価する（表 52）。実施中の5つの試験のうち、2つの試験が登録を完了している（MK-4482-001 試験はパート1が完了しておらず実施中であるがパート2には移行しない。MK-4482-006試験は解析を実施中である）。

表 52 臨床試験の概要

試験番号 ［依頼者］	相	実施国	標題	試験デザイン	用法・用量	対象集団	試験状況／投与例数
EIDD-2801-1001 （MK-4482-004）	第 I 相	米国 英国 （英国の1施設がすべての被験者を登録した。米国の施設では被験者を登録していない）	健康被験者を対象に EIDD-2801を経口投与した際の安全性、忍容性及び PK を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照ヒト初回投与試験	パート1及び3 プラセボ対照、二重盲検（割付比 実薬：プラセボ ＝3：1） パート2 無作為化、2期クロスオーバー、非盲検 パート1 単回投与漸増試験 パート2 FE 試験 パート3 反復投与漸増試験	単回投与漸増： MK-4482：50、100、200、400、600、800、1200、1600 mg 単回用量 反復投与漸増： MK-4482：50、100、200、300、400、600、800 mg 12時間間隔、5.5日間 FE： MK-4482 200 mg 単回用量 単回投与漸増又は反復投与漸増時の用量に該当するプラセボ	18～60歳の健康被験者男性／女性（妊娠の可能性がない）	完了： MK-4482又はプラセボを少なくとも1回経口投与した被験者130例（少なくとも MK-4482を1回経口投与した被験者：100例） パート1－単回投与 50 mg 6例 100 mg 6例 200 mg 6例 400 mg 6例 600 mg 6例 800 mg 6例 1200 mg 6例 1600 mg 6例 プラセボ 16例 パート2－2期単回投与 200 mg 10例 パート3－反復投与 （12時間隔、5/5日間） 50 mg 6例 100 mg 6例 200 mg 6例 300 mg 6例 400 mg 6例 600 mg 6例 800 mg 6例 プラセボ 14例

表 52 臨床試験の概要（続き）

試験番号 ［依頼者］	相	実施国	標題	試験デザイン	用法・用量	対象集団	試験状況／投与例数
AGILE: CST-2 EIDD-2801 （MK-4482-005）	第Ⅰ／Ⅱ相	英国	COVID-19治療に対する EIDD-2801の至適用量、安全性及び有効性を検討する無作為化多施設シームレスアダプティブ第Ⅰ／Ⅱ相プラットフォーム試験	パート1： 無作為化、非盲検、標準治療対照 パート2： プラセボ対照、盲検（割付比1：1）	パート1及び2： MK-4482：BID 10回（300 mg から800 mg に増加する可能性あり） パート1：標準治療 パート2：プラセボ	SARS-CoV-2がPCR で確定された、60歳以上又は管理された併存症を少なくとも1つ持つ50歳以上の男女	実施中： 約198例を登録予定 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、第Ⅰ相に[redacted]例登録 第Ⅱ相に[redacted]例登録
EIDD-2801-2003 （MK-4482-006）	前期第Ⅱ相	米国	COVID-19患者を対象に SARS-CoV-2ウイルス RNA 検出を確認する EIDD-2801の安全性、忍容性及び有効性を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照前期第Ⅱ相試験	プラセボ対照、二重盲検	パート1（44例） MK-4482 200 mg 又はプラセボ（1：1）BID 5日間 パート2、3、4及び5 MK-4482 800 mg まで又はプラセボ（3：1）BID 5日間	SARS-CoV-2が検査で確定された18歳以上の男女	登録完了： （204例。[redacted]例に投与） パート1： [redacted]例に1：1の比で MK-4482 200 mg 又はプラセボを BID 5日間 パート2、3、4及び8： [redacted]例に3：1の比で MK-4482 400 mg 又はプラセボを BID 5日間 パート5、6、7及び9： [redacted]例に3：1の比で MK-4482 800 mg 又はプラセボを BID 5日間

表 52 臨床試験の概要（続き）

試験番号 ［依頼者］	相	実施国	標題	試験デザイン	用法・用量	対象集団	試験状況／投与例数
EIDD-2801-2004 （MK-4482-007）	前期 第Ⅱ相	米国	PCR で確定された COVID-19の新規入院成人患者を対象にSARS-CoV-2ウイルス排出に対するEIDD-2801の有効性及び安全性に関する無作為化二重盲検プラセボ対照試験	プラセボ対照、二重盲検	パート1 MK-4482 200 mg、400 mg 又はプラセボ（1：1：1）BID 5日間 パート2 MK-4482 400 mg 又はプラセボ（2：1）BID 5日間 パート3 MK-4482 800 mg 又はプラセボ（2：1）BID 5日間 パート4（オプション） MK-4482 800 mg まで又はプラセボ（2：1）BID 5日間	SARS-CoV-2がPCR で確定された18歳以上の男女	実施中： 約84例*を登録予定 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、登録された[redacted]例 *脱落や運営上の配慮から、必要に応じて最高15%まで増やすことが許可される
MK-4482-001 （MOVe-IN）	第Ⅱ／Ⅲ相	ブラジル、カナダ、チリ、コロンビア、フランス、イスラエル、イタリア、日本、メキシコ、フィリピン、ポーランド、ロシア、韓国、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、ウクライナ、英国及び米国	新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の入院患者（18歳以上）を対象にMK-4482を投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価する第Ⅱ／Ⅲ相二重盲検無作為化プラセボ対照試験	プラセボ対照、二重盲検	パート1 MK-4482 200 mg、400 mg、800 mg 又はプラセボ（1：1：1：1）12時間間隔、5日間 パート2 選択した MK-4482の用量対プラセボ（1：1）12時間間隔、5日間	検査で SARS-CoV-2感染が確認された COVID-19の入院患者（18歳以上の男女）	実施中（パート1）* パート1では304例を登録、293例に治験薬を少なくとも1回投与 MK-4482 200 mg：73例 MK-4482 400 mg：73例 MK-4482 800 mg：72例 プラセボ：75例 *パート2は開始しない

表 52 臨床試験の概要（続き）

試験番号 ［依頼者］	相	実施国	標題	試験デザイン	用法・用量	対象集団	試験状況／投与例数
MK-4482-002 （MOVe-OUT）	第Ⅱ／Ⅲ相	アルゼンチン、ブラジル、ブルガリア、カナダ、チリ、コロンビア、エジプト、フランス、ドイツ、グアテマラ、イスラエル、イタリア、日本、メキシコ、フィリピン、ポーランド、ロシア、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、台湾、ウクライナ、英国及び米国	新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の非入院患者（18歳以上）を対象に MK-4482を投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価する第Ⅱ／Ⅲ相二重盲検無作為化プラセボ対照試験	プラセボ対照、二重盲検	パート1 MK-4482 200 mg、400 mg、800 mg 又はプラセボ（1：1：1：1）12時間間隔、5日間 パート2 選択した MK-4482の用量対プラセボ（1：1）12時間間隔、5日間	検査で SARS-CoV-2感染が確認された COVID-19 非入院患者（18歳以上の男女）	実施中 パート1では302例を登録、299例に治験薬を少なくとも1回投与 MK-4482 200 mg：74例 MK-4482 400 mg：77例 MK-4482 800 mg：74例 プラセボ：74例 パート2では約1550例を登録予定

BID：1日2回、FE：食事の影響、PCR：ポリメラーゼ連鎖反応、PK：薬物動態、RNA：リボ核酸、SARS-CoV-2：SARS 関連コロナウイルス2

5.1　完了及び実施中の臨床試験

MOV の臨床開発プログラムには、以下の6つの臨床試験がある。

- 完了した第Ⅰ相試験（MK-4482-004試験）
- 第Ⅰ／Ⅱ相試験（AGILE：MK-4482-005試験）
- 2つの前期第Ⅱ相試験（MK-4482-006試験及び MK-4482-007試験）
- 2つの第Ⅱ／Ⅲ相試験［MK-4482-001試験及び MK-4482-002試験。ただし、001試験は第Ⅱ相（パート１）の組入れが完了後に終了する］（表 52）

5.1.1　完了した臨床試験

MK-4482-004試験は、健康被験者を対象に MOV を経口投与した際の MK-4482の安全性、忍容性及び薬物動態を評価することを目的とした無作為化二重盲検プラセボ対照のヒト初回投与試験であり、完了している。最終的な薬物動態及び安全性の結果をそれぞれ5.2.1項及び5.4.1項に要約する。

5.1.2　実施中の臨床試験

MOV の進行中の臨床試験である MK-4482-005試験（5.1.2.1項）、MK-4482-006試験（5.1.2.2項）及び MK-4482-007試験（5.1.2.3項）を以下に要約する。

MK-4482-001試験（5.1.2.4項）及び MK-4482-002試験（5.1.2.5項）は、第Ⅱ相（パート1）の Month 7 は完了しておらず実施中であるが、両試験とも無作為割付けから Day 29までの非盲検第Ⅱ相データの中間解析は完了した。MK-4482-001試験の有効性（5.3.1項）及び安全性（5.4.2項）、並びに MK-4482-002試験の有効性（5.3.2項）及び安全性（5.4.3項）の中間解析結果を示す。MK-4482-002試験は、第Ⅱ相（パート1）後に第Ⅲ相（パート2）に移行するが、MK-4482-001試験は第Ⅱ相（パート1）の完了後に終了する。

5.1.2.1　MK-4482-005試験

MK-4482-005（AGILE）試験は、COVID-19治療に対する MOV の至適用量、安全性及び有効性を検討するための無作為化、多施設、シームレスアダプティブ、第Ⅰ／Ⅱ相試験である。第Ⅰ相（パート1）では、コホートごとに6例ずつ患者を募集し、MOV（検討される用量の範囲は300 mg から800 mg に増加する可能性あり）の BID 投与群又は標準治療群に1：1の比で無作為で割り付け、5日間投与する。第Ⅱ相（パート2）では、最大180例を選択した MOV の用量群又はプラセボ群に無作為に1：1の比で割り付け、5日間投与する。

有効性の主要目的は、MOV を投与した際の入院、SaO2 92%未満の減少又は死亡を含む COVID-19の重篤な合併症の減少について評価することである。安全性の主要目的は、MOV を反復漸増投与した際の安全性及び忍容性を評価することである。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、[redacted]例がパート1に登録され、MOV 300～800 mg 又はプラセボの12時間間隔投与を受け、[redacted]例がパート2に登録され、MOV 800 mg 又はプラセボの12時間間隔投与を受けた。盲検下データのレビューによると、パー

ト2で[redacted]の有害事象は認められていない。

5.1.2.2　MK-4482-006試験

MK-4482-006試験は、症状のある成人の外来 COVID-19患者（ベースライン時）を対象に、MOV の安全性、忍容性、抗ウイルス活性をプラセボと比較する無作為化、プラセボ対照、二重盲検、前期第Ⅱ相試験であり、組入れが完了している。本試験のパートに応じて、被験者を MOV（200、400又は800 mg）又はプラセボの12時間間隔、5日間投与に無作為に割り付けた。

MK-4482-006試験には COVID-19の非入院患者204例を登録した。有効性の主要目的は、MOV 投与によりウイルス RNA 陰性化までの期間が短縮するかを検討することである（判定には鼻咽頭ぬぐい液及び口腔咽頭ぬぐい液の RT-PCR を用いる）。有効性の副次目的は、MOV 投与により、SARS-CoV-2感染成人から得た鼻咽頭ぬぐい液中から分離・培養した感染性ウイルスが陰性化するまでの期間（日数）が短縮するかを検討することである。安全性の主要目的は、MOV の安全性及び忍容性を判断することである。

盲検解除後の予備的データから[redacted]の副作用は認められなかった。

5.1.2.3　MK-4482-007試験

MK-4482-007試験は、PCR で SARS-CoV-2感染が陽性と判定され、症状が8日間以内の COVID-19と診断され入院する成人を対象とした MOV の無作為化、プラセボ対照、二重盲検、前期第Ⅱ相試験である。集中治療室への入院又は人工呼吸を必要とする患者は対象外となる。安全性データ監視委員会は、MOV の安全性を監視するために、中間結果を検討する。

有効性の主要目的は、MOV の投与5日後に SARS-CoV-2RNA の検出不能（定量法の検出限界以下）となった被験者の鼻咽頭ぬぐい液又は唾液検体の割合をプラセボで比較することである。安全性の主要目的は、COVID-19と診断された被験者での MOV 治療の安全性を評価することである。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で[redacted]例が本試験に登録されている。

盲検下の中間解析1（最初に登録した[redacted]例を対象に含めた）に基づくと、[redacted]認められなかった。[redacted]認められなかった。[redacted]認められなかった。

5.1.2.4　MK-4482-001試験

MK-4482-001（MOVe-IN）試験は、無作為割付け前10日以内に COVID-19の最初の症状を発現し、臨床検査で感染が確認された成人の入院患者を対象に MOV を投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価する無作為化、プラセボ対照、多施設共同第、二重盲検、Ⅱ／Ⅲ相試験である。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、パート1（第Ⅱ相パート）は Day 29まで完了しており、有効性及び安全性の中間解析（中間解析2）の結果をそれぞれ5.3.1項及び5.4.2項に要約する。パート1では、Month 7までデータの収集を継続する。中間解析のデータから、抗ウイルス治療は発症後早期に開始した場合に有益である可能性が最も高いことが示された。入院患者は COVID-19の疾患後期に無作為化される可能性が高いことから、MK-4482-001試験の第Ⅲ相パート（パート2）は開始しないことに決定した（5.3.1項）。

5.1.2.5　MK-4482-002試験

MK-4482-002（MOVe-OUT）試験は、無作為割付け前7日以内に COVID-19の最初の症状を発現し、臨床検査で感染が確認された成人の非入院患者を対象に、MOV を投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価する無作為化、プラセボ対照、多施設共同、二重盲検、第Ⅱ／Ⅲ相試験である。パート2（第Ⅲ相パート）では組入れ基準を変更し、無作為割付け前5日以内に COVID-19の症状を発現し、かつ COVID-19の重症化リスク因子を1つ以上有する被験者を対象とすることとした。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点でパート1（第Ⅱ相パート）が完了しており、有効性及び安全性に関する中間解析（中間解析2）の結果をそれぞれ5.3.2項及び5.4.3項に要約する。

5.2　臨床薬物動態試験

5.2.1　健康成人における用量漸増単回及び反復投与試験

MOV を経口投与した際の薬物動態、忍容性及び安全性を、ヒト初回投与試験（MK-4482-004試験）で評価した（表 33）。

EIDD-2801-1001試験（MK-4482-004試験）で得られた、MOV を1,600 mg までの用量で単回投与及び800 mg までの用量で12時間間隔で反復投与した際の薬物動態の予備解析の結果を以下に示す。

<u>パート1</u>

最大1,600 mg の MOV を単回投与した際、MOV は血漿中には概して検出されなかった［400 mg 以上の用量を投与した数例で、投与後1.5時間までの時点において MOV の定量は可能で、血漿中濃度は LLOQ（5 ng/mL）付近であった］。いずれの用量でもすべての被験者において少なくとも投与後4時間まで血漿中に NHC が検出されたことから、NHC の薬物動態を評価した。ボトル入り粉末（ボトル入りの粉末製剤を水に溶解した用時調製の内服液）で50～800 mg を投与した際、NHC の T_{max} の中央値は1時間、カプセル製剤で1,200及び1,600 mg を投与した際の T_{max} の中央値は、それぞれ1.75及び1.50時間であった。

最高血漿中濃度に到達した後、多くの被験者において、血漿中 NHC は一相性の消失を示した

［1,200 mg を単回投与した2例及び1,600 mg を投与した全6例において二相性の消失がみられた。これは、低用量では NHC の血漿中濃度が LLOQ（5 ng/mL）未満となったことにより二相性の消失がみられなかった可能性が高い］。NHC の $t_{1/2}$は多くの被験者において約1時間であり、二相性の消失がみられた被験者では $t_{1/2}$の延長の傾向がみられた（1.47～7.58時間）。NHC の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、評価した用量範囲でほぼ用量に比例して増加した。

MOV 50～1,600 mg を単回投与した際、MOV は概して尿中に検出されなかった。NHC としての Fe_{0-24hr} は、50 mg 投与時の0.820%から1,600 mg 投与時の6.70%の範囲であった。NHC の消失の大部分は投与後4時間以内にみられた。

健康成人被験者に MOV 50～800 mg（ボトル入り粉末）を単回投与した際の NHC の薬物動態パラメータを表 53に示す。健康成人被験者に MOV 1,200～1,600 mg（カプセル）を単回投与した際の NHC の薬物動態パラメータを表 35に示す。また、NHC の血漿中薬物濃度推移を図 12に示す。

表 53 健康成人被験者に MOV 50、100、200、400、600、800 mg（ボトル入り粉末）を単回経口投与した際の NHC の薬物動態パラメータの要約（EIDD-2801-1001 試験、パート 1）

マトリックス：血漿、分析対象物質：NHC、評価日：投与1日目

パラメータ	MOV ボトル入り粉末（空腹時）					
	50 mg (N = 6)	100 mg (N = 6)	200 mg (N = 6)	400 mg (N = 6)	600 mg (N = 6)	800 mg (N = 6)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	415 (27.4) [6]	917 (27.5) [6]	1810 (20.0) [6]	4000 (20.2) [6]	6120 (21.6) [6]	8720 (10.4) [6]
$DAUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL/mg)	8.30 (27.4) [6]	9.17 (27.5) [6]	9.05 (20.0) [6]	9.99 (20.2) [6]	10.2 (21.6) [6]	10.9 (10.4) [6]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	432 (26.5) [6]	932 (27.0) [6]	1830 (19.6) [6]	4010 (20.2) [6]	6130 (21.4) [6]	8740 (10.4) [6]
$DAUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL/mg)	8.64 (26.5) [6]	9.32 (27.0) [6]	9.15 (19.6) [6]	10.0 (20.2) [6]	10.2 (21.4) [6]	10.9 (10.4) [6]
$\%AUC_{extrap}$ (%)	3.34 (66.6) [6]	1.42 (55.8) [6]	0.931 (68.3) [6]	0.288 (28.2) [6]	0.247 (65.3) [6]	0.245 (40.1) [6]
C_{max} (ng/mL)	223 (46.2) [6]	454 (42.2) [6]	926 (12.6) [6]	1850 (22.7) [6]	2720 (27.0) [6]	3640 (13.4) [6]
DC_{max} (ng/mL/mg)	4.47 (46.2) [6]	4.54 (42.2) [6]	4.63 (12.6) [6]	4.63 (22.7) [6]	4.53 (27.0) [6]	4.55 (13.4) [6]
T_{max} (hr)	1.00 (0.517-1.00) [6]	1.00 (0.500-1.50) [6]	1.00 (0.500-1.00) [6]	1.00 (0.500-1.00) [6]	1.00 (1.00-1.00) [6]	1.00 (0.500-1.00) [6]
t_{last} (hr)	5.00 (4.00-6.00) [6]	6.00 (6.00-6.00) [6]	7.50 (6.00-9.00) [6]	9.00 (9.00-12.0) [6]	9.00 (9.00-12.0) [6]	12.0 (12.0-12.0) [6]
$t_{1/2}$ (hr)	0.945 (12.1) [6]	0.907 (10.1) [6]	1.02 (16.4) [6]	1.03 (8.86) [6]	1.06 (10.3) [6]	1.29 (7.10) [6]
CL_R (L/hr)	0.747 (72.8) [6]	1.11 (50.3) [6]	0.824 (104) [6]	1.36 (104) [6]	2.35 (51.5) [6]	2.06 (17.9) [6]

AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}\infty}$：投与後0時間から無限大時間までの AUC、$AUC_{0\text{-}last}$：投与後0時間から最終測定可能時点までの AUC、CL_R：腎クリアランス、C_{max}：最高濃度、CV：変動係数（%）、MOV：Molnupiravir、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、n：評価可能であった被験者数、$t_{1/2}$：半減期、t_{last}：最終測定可能時点、T_{max}：最高濃度到達時間、$\%AUC_{extrap}$：最終測定可能時点から無限大時間までの外挿部分が $AUC_{0\text{-}\infty}$に占める割合
「D」で始まるパラメータは、対応するパラメータが、投与された用量により補正されていることを意味する。
幾何平均（CV）［n］の統計量を記載した。ただし、T_{max} と t_{last} については中央値（最小値-最大値）［n］の統計量を記載した。
出典：MK-4482-004試験総括報告書、表 12

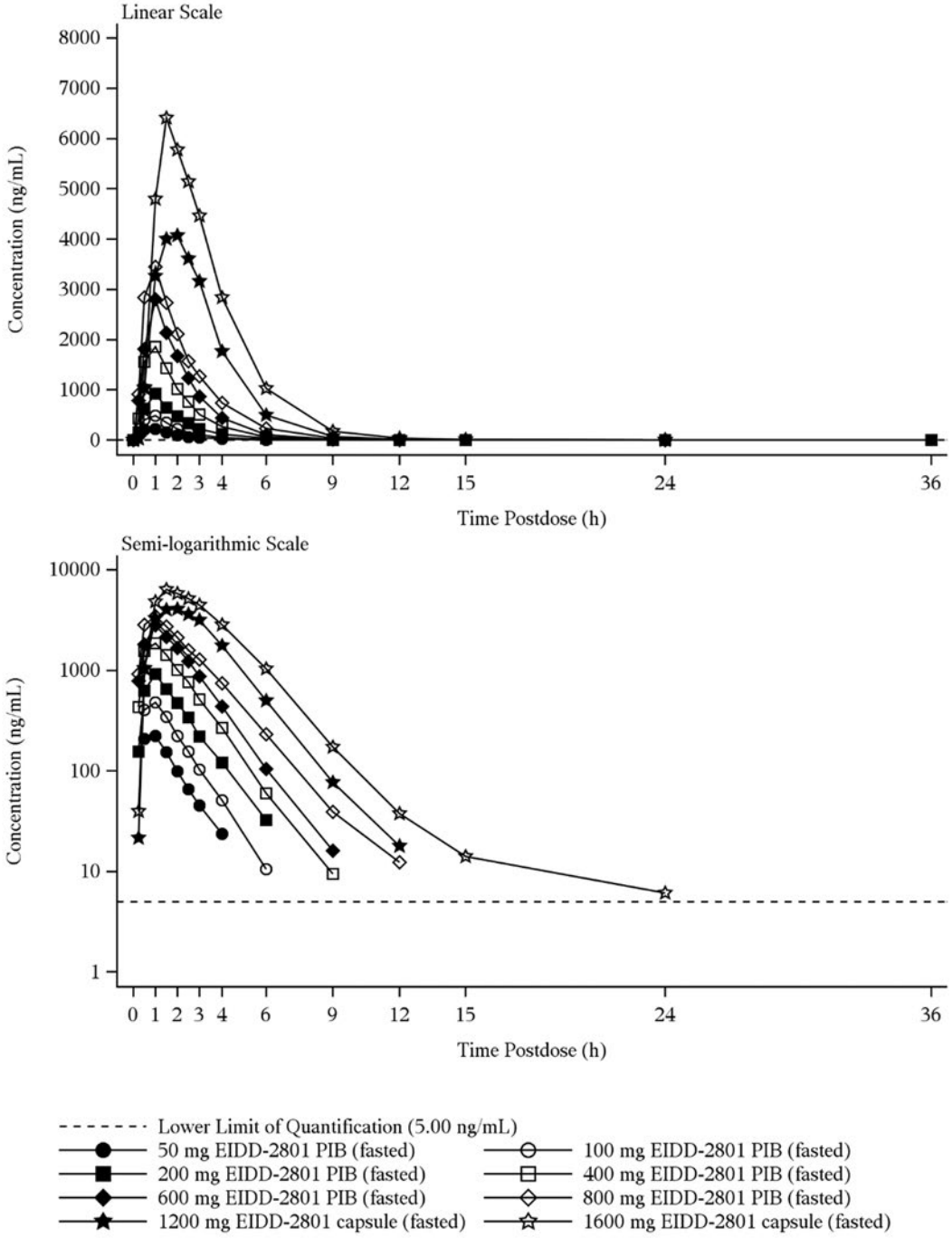
表 54 健康成人被験者に MOV 1,200 mg 及び 1,600 mg（カプセル）を単回経口投与した際の NHC の薬物動態パラメータの要約（MK-4482-004 試験、パート 1）

マトリックス：血漿、分析対象物質：NHC、評価日：投与1日目

パラメータ	MOV カプセル（空腹時）	
	1200 mg (N = 6)	1600 mg (N = 6)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	13800 (11.7) [6]	20700 (31.4) [6]
$DAUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL/mg)	11.5 (11.7) [6]	12.9 (31.4) [6]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	13800 (11.8) [6]	20700 (31.4) [6]
$DAUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL/mg)	11.5 (11.8) [6]	12.9 (31.4) [6]
$\%AUC_{extrap}$ (%)	0.196 (37.9) [6]	0.238 (32.1) [6]
C_{max} (ng/mL)	4500 (17.9) [6]	6350 (20.6) [6]
DC_{max} (ng/mL/mg)	3.75 (17.9) [6]	3.97 (20.6) [6]
T_{max} (hr)	1.75 (1.00-2.50) [6]	1.50 (1.00-2.00) [6]
t_{last} (hr)	12.0 (12.0-24.0) [6]	24.0 (15.0-24.0) [6]
$t_{1/2}$ (hr)	1.81 (73.5) [6]	4.59 (71.6) [6]
CL_R (L/hr)	3.90 (29.8) [6]	4.08 (18.5) [6]

AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}\infty}$：投与後0時間から無限大時間までの AUC、$AUC_{0\text{-last}}$：投与後0時間から最終測定可能時点までの AUC、CL_R：腎クリアランス、C_{max}：最高濃度、CV：変動係数（%）、MOV：Molnupiravir、n：評価可能であった被験者数、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、$t_{1/2}$：半減期、t_{last}：最終測定可能時点、T_{max}：最高濃度到達時間、$\%AUC_{extrap}$：最終測定可能時点から無限大時間までの外挿部分が $AUC_{0\text{-}\infty}$に占める割合
「D」で始まるパラメータは、対応するパラメータが、投与された用量により補正されていることを意味する。
幾何平均（CV）［n］の統計量を記載した。ただし、T_{max} と t_{last} については中央値（最小値-最大値）［n］の統計量を記載した。
出典：MK-4482-004試験総括報告書、表 13

図 12　健康成人被験者に MOV 50、100、200、400、600、800、1,200 及び 1,600 mg を単回経口投与した際の NHC の平均血漿中濃度推移
（EIDD-2801-1001 試験、パート 1）



h：時間、MOV：Molnupiravir（EIDD-2801）、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、PIB：ボトル入り粉末
いずれのパネルも6例
出典：MK-4482-004試験総括報告書、図 4

パート2

空腹時又は食後に MOV 200 mg（カプセル）を単回投与した際、MOV は血漿中には概して検出されなかった［空腹時投与した10例中1例の投与後0.5時間において、MOV の定量は可能で、血漿中濃度は LLOQ（5 ng/mL）付近であった］。空腹時及び食後投与のいずれにおいても、すべての被験者で少なくとも投与後6時間まで NHC の定量が可能であった。高脂肪食を摂取後に MOV 200 mg（カプセル）で単回投与した際、空腹時投与と比較して吸収速度は低下した。空腹時投与した際の NHC の T_{max} の中央値は1時間であった一方、食後投与時の T_{max} の中央値は3時間であった。食後投与した際の NHC の C_{max} は空腹時投与と比較して約35%低下したが、NHC の $AUC_{0-\infty}$は空腹時投与と食後投与で類似しており、吸収量にはほとんど影響がみられなかった。

健康成人被験者に200 mg の MOV（カプセル）を空腹時及び食後投与した際の NHC の薬物動態パラメータを表 55に示す。また、NHC の血漿中濃度推移を図 13に示す。

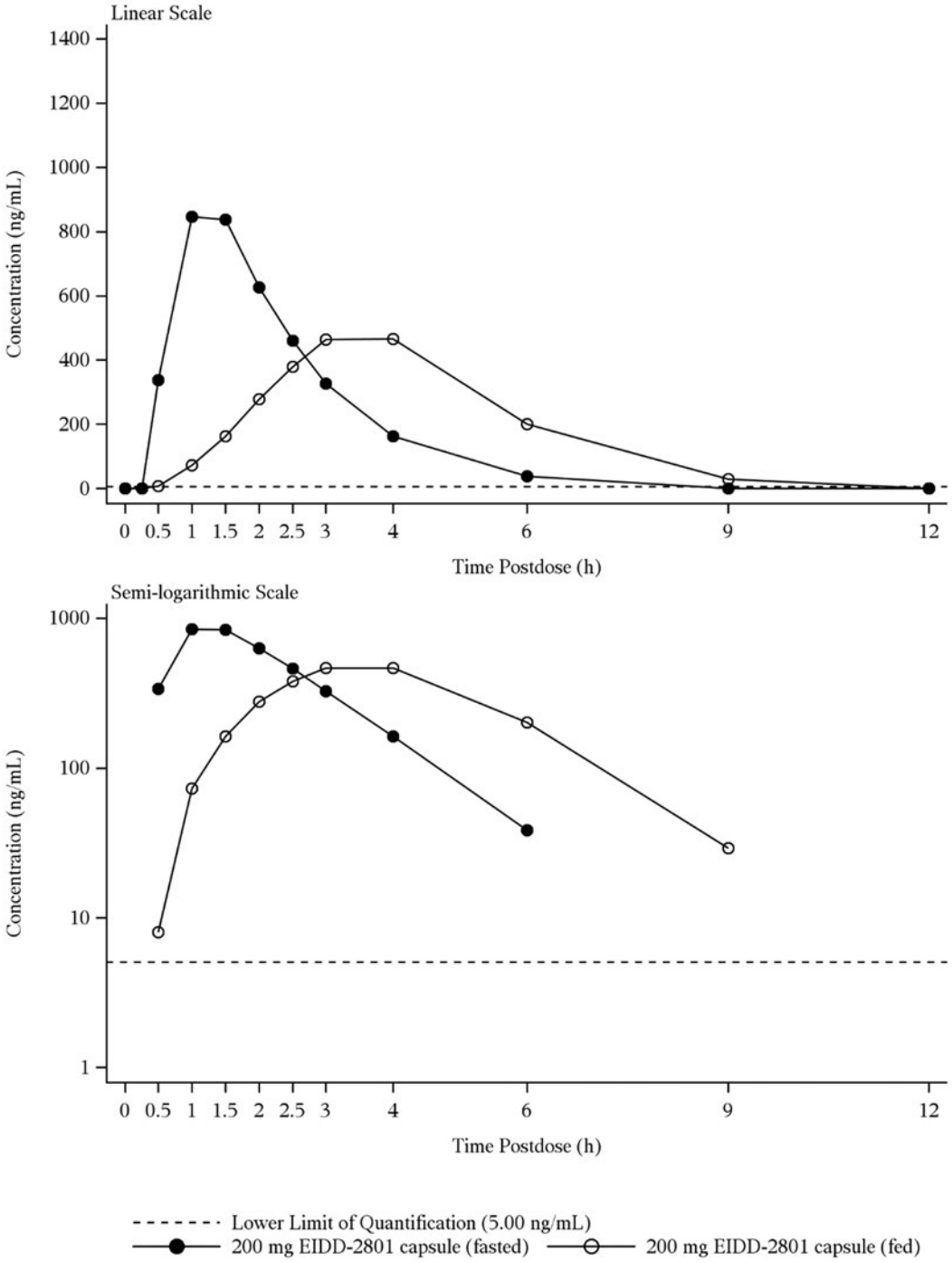
表 55　健康成人被験者に MOV 200 mg を空腹時及び食後に単回経口投与した際の NHC の薬物動態パラメータの要約（EIDD-2801-1001 試験、パート 2）

マトリックス：血漿、分析対象物質：NHC、評価日：投与1日目

パラメータ	MOV 200 mg カプセル（空腹時）(N = 10)	MOV 200 mg カプセル（食後）(N = 10)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	1950 (29.9) [10]	1870 (29.0) [10]
$DAUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL/mg)	9.76 (29.9) [10]	9.36 (29.0) [10]
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	1980 (29.3) [10]	1890 (28.8) [10]
$DAUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL/mg)	9.89 (29.3) [10]	9.45 (28.8) [10]
$\%AUC_{extrap}$ (%)	0.973 (99.3) [10]	0.771 (57.7) [10]
C_{max} (ng/mL)	893 (36.8) [10]	575 (27.7) [10]
DC_{max} (ng/mL/mg)	4.46 (36.8) [10]	2.88 (27.7) [10]
T_{max} (hr)	1.00 (1.00-2.50) [10]	3.00 (2.00-4.00) [10]
t_{last} (hr)	7.50 (6.00-9.03) [10]	9.00 (9.00-15.0) [10]
$t_{1/2}$ (hr)	0.977 (13.0) [10]	1.09 (16.3) [10]
CL_R (L/hr)	0.888 (41.5) [10]	0.865 (45.2) [10]

AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$：投与後0時間から無限大時間までの AUC、$AUC_{0\text{-last}}$：投与後0時間から最終測定可能時点までの AUC、CL_R：腎クリアランス、C_{max}：最高濃度、CV：変動係数（%）、MOV：Molnupiravir、n：評価可能であった被験者数、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、$t_{1/2}$：半減期、t_{last}：最終測定可能時点、T_{max}：最高到達時間、$\%AUC_{extrap}$：最終測定可能時点から無限大時間までの外挿部分が $AUC_{0-\infty}$に占める割合
「D」で始まるパラメータは、対応するパラメータが、投与された用量により補正されていることを意味する。
幾何平均（CV）［n］の統計量を記載した。ただし、T_{max} と t_{last} については中央値（最小値-最大値）［n］の統計量を記載した。
出典：MK-4482-004試験総括報告書、表 20

図 13　健康成人被験者に MOV 200 mg を空腹時及び食後に単回経口投与した際の NHC の平均血漿中濃度推移
（EIDD-2801-1001 試験、パート 2）



h：時間、MOV：Molnupiravir（EIDD-2801）、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン
いずれのパネルも10例
出典：MK-4482-004試験総括報告書、図 5

パート3

MOV を反復投与した際の血漿中に MOV は概して検出されず、単回投与時と一貫した結果が得られた［100 mg 以上の用量を投与した数例でのみ、Day 1及び Day 6の投与後1時間までの時点において MOV の定量は可能で、血漿中濃度は LLOQ（5 ng/mL）付近であった］。800 mg BID 投与した際の Day 6の C_{max} は8.52 ng/mL（0.026 μM）であった。一方で、いずれの用量でもすべての被験者において少なくとも投与後4時間まで血漿中に NHC が検出された。カプセル製剤として50～800 mg を反復投与（12時間間隔、5.5日間）した際、NHC の蓄積はみられなかった。MOV 50～400 mg を12時間間隔で反復投与した際の NHC の $t_{1/2}$は、単回投与した際の $t_{1/2}$と類似していた。600 mg を12時間間隔で反復投与した被験者のうち1例は、二相性の消失が認められ、NHC の $t_{1/2}$は13.8時間であった。800 mg を12時間間隔で反復投与した際、NHC の $t_{1/2}$は1.49～19.1時間であった。NHC の $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} は、検討した用量範囲において、ほぼ用量に比例して増加した。

健康成人被験者に MOV 50～800 mg を反復投与した際の Day 1の NHC の薬物動態パラメータを表 56に示す。健康成人被験者に MOV 50～800 mg を反復投与した際の Day 6の NHC の薬物動態パラメータを表 57に示す。また、パート3の Day 1及び Day 6の NHC の血漿中薬物濃度推移をそれぞれ図 14及び図 15に示す。

表 56 健康成人被験者に MOV 50、100、200、300、400、600 及び 800 mg を 12 時間間隔で反復経口投与した際の Day 1 の NHC の薬物動態パラメータの要約（EIDD-2801-1001 試験、パート 3）

マトリックス：血漿、分析対象物質：NHC、評価日：投与1日目

パラメータ	MOV カプセル BID（空腹時）						
	50 mg (N = 6)	100 mg (N = 6)	200 mg (N = 6)	300 mg (N = 6)	400 mg (N = 6)	600 mg (N = 6)	800 mg (N = 6)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	444 (17.3) [6]	835 (19.9) [6]	1640 (15.5) [6]	3080 (17.4) [6]	3790 (19.5) [6]	6110 (26.9) [6]	8180 (21.5) [6]
$DAUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL/mg)	8.88 (17.3) [6]	8.35 (19.9) [6]	8.18 (15.5) [6]	10.3 (17.4) [6]	9.48 (19.5) [6]	10.2 (26.9) [6]	10.2 (21.5) [6]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	461 (15.7) [6]	855 (19.8) [6]	1660 (15.3) [6]	3090 (17.4) [6]	3800 (19.5) [6]	6680 (17.6) [5]	8200 (21.6) [6]
$DAUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL/mg)	9.22 (15.7) [6]	8.55 (19.8) [6]	8.32 (15.3) [6]	10.3 (17.4) [6]	9.51 (19.5) [6]	11.1 (17.6) [5]	10.3 (21.6) [6]
$\%AUC_{extrap}$ (%)	3.36 (43.6) [6]	2.19 (42.6) [6]	1.34 (90.5) [6]	0.395 (22.1) [6]	0.327 (34.4) [6]	0.201 (18.8) [5]	0.214 (52.4) [6]
$AUC_{0\text{-}\tau}$ (ng·hr/mL)	461 (15.7) [6]	854 (19.8) [6]	1660 (15.3) [6]	3080 (17.3) [6]	3800 (19.5) [6]	6110 (26.9) [6]	8190 (21.5) [6]
$DAUC_{0\text{-}\tau}$ (ng·hr/mL/mg)	9.22 (15.7) [6]	8.54 (19.8) [6]	8.31 (15.3) [6]	10.3 (17.3) [6]	9.50 (19.5) [6]	10.2 (26.9) [6]	10.2 (21.5) [6]
$\%AUC_{0\text{-}\tau,extrap}$ (%)	3.31 (43.8) [6]	2.17 (41.9) [6]	1.25 (104) [6]	0.119 (277) [6]	0.103 (517) [6]	0.00785 (37.0) [6]	0.00933 (47.7) [6]
C_{max} (ng/mL)	223 (19.4) [6]	395 (18.5) [6]	766 (16.3) [6]	1280 (15.2) [6]	1530 (23.2) [6]	2160 (31.4) [6]	2770 (13.3) [6]
DC_{max} (ng/mL/mg)	4.47 (19.4) [6]	3.95 (18.5) [6]	3.83 (16.3) [6]	4.27 (15.2) [6]	3.81 (23.2) [6]	3.60 (31.4) [6]	3.47 (13.3) [6]
T_{max} (hr)	1.00 (1.00-1.00) [6]	1.25 (1.00-2.03) [6]	1.50 (1.00-1.50) [6]	1.50 (1.00-1.50) [6]	1.50 (1.00-2.00) [6]	1.75 (1.00-6.00) [6]	1.75 (1.50-2.50) [6]
t_{last} (hr)	6.00 (4.00-6.00) [6]	6.00 (6.00-6.03) [6]	6.00 (6.00-9.07) [6]	9.00 (9.00-11.9) [6]	9.03 (9.00-11.9) [6]	11.9 (11.9-12.0) [6]	11.9 (11.9-11.9) [6]
$t_{1/2}$ (hr)	0.937 (14.0) [6]	0.918 (9.08) [6]	0.960 (10.4) [6]	1.09 (17.7) [6]	1.05 (13.1) [6]	1.16 (3.50) [6]	1.18 (7.28) [6]
CL_R (L/hr)	0.848 (64.2) [6]	1.16 (94.6) [6]	0.833 (80.2) [6]	1.09 (40.4) [6]	1.20 (65.8) [6]	1.95 (21.3) [6]	2.78 (19.5) [6]

AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}\infty}$：投与後0時間から無限大時間までの AUC、$AUC_{0\text{-last}}$：投与後0時間から最終測定可能時点までの AUC、$AUC_{0\text{-}\tau}$：投与後0時間から投与間隔までの AUC、BID：1日2回、CL_R：腎クリアランス、C_{max}：最高濃度、CV：変動係数（%）、MOV：Molnupiravir、n：評価可能であった被験者数、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、$t_{1/2}$：半減期、t_{last}：最終測定可能時点、T_{max}：最高濃度到達時間、$\%AUC_{extrap}$：最終測定可能時点から無限大時間までの外挿部分が $AUC_{0\text{-}\infty}$に占める割合
「D」で始まるパラメータは、対応するパラメータが、投与された用量により補正されていることを意味する。
幾何平均（CV）［n］の統計量を記載した。ただし、T_{max} と t_{last} については中央値（最小値-最大値）［n］の統計量を記載した。
出典：MK-4482-004試験総括報告書、表 24

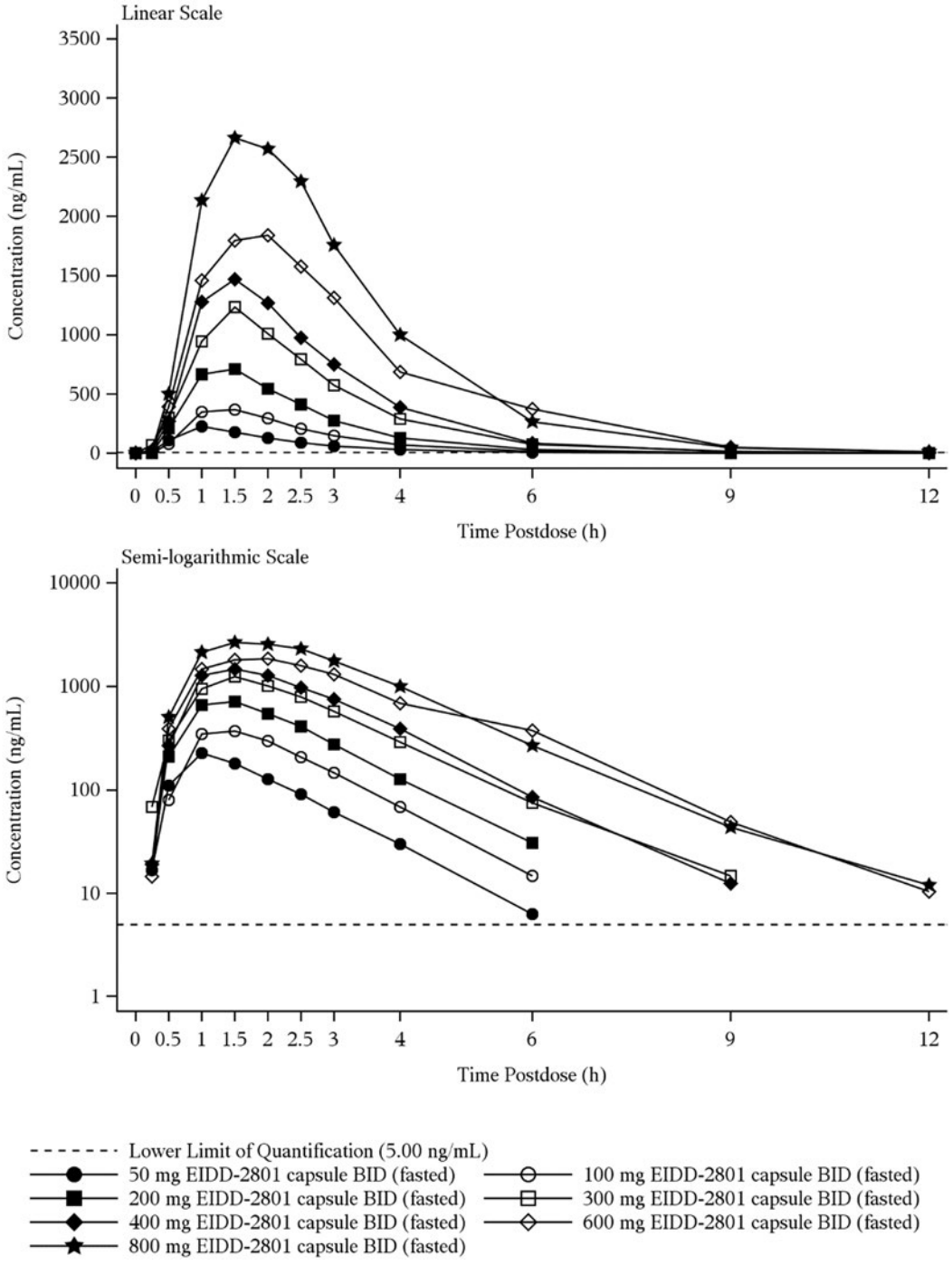
表 57　健康成人被験者に MOV 50、100、200、300、400、600 及び 800 mg を 12 時間間隔で反復経口投与した際の Day 6 の NHC の薬物動態パラメータの要約（MK-4482-004 試験、パート 3）

マトリックス：血漿、分析対象物質：NHC、評価日：投与6日目

パラメータ	MOV カプセル BID（空腹時）						
	50 mg (N = 6)	100 mg (N = 6)	200 mg (N = 6)	300 mg (N = 6)	400 mg (N = 6)	600 mg (N = 6)	800 mg (N = 6)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	414 (16.2) [6]	947 (15.7) [6]	1720 (26.0) [6]	2980 (16.3) [6]	3730 (21.6) [6]	7250 (28.1) [6]	8450 (18.5) [5]
$DAUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL/mg)	8.29 (16.2) [6]	9.47 (15.7) [6]	8.58 (26.0) [6]	9.92 (16.3) [6]	9.31 (21.6) [6]	12.1 (28.1) [6]	10.6 (18.5) [5]
$AUC_{0\text{-}\tau}$ (ng·hr/mL)	432 (14.9) [6]	968 (15.3) [6]	1730 (25.2) [6]	2960 (16.2) [6]	3710 (21.6) [6]	7110 (28.2) [6]	8330 (17.9) [5]
$DAUC_{0\text{-}\tau}$ (ng·hr/mL/mg)	8.65 (14.9) [6]	9.68 (15.3) [6]	8.65 (25.2) [6]	9.88 (16.2) [6]	9.28 (21.6) [6]	11.9 (28.2) [6]	10.4 (17.9) [5]
$\%AUC_{extrap}$ (%)	3.78 (50.8) [6]	1.82 (81.7) [6]	---	0.370 (NC) [6]	0.367 (NC) [6]	---	---
$RA_{AUC0\text{-}\tau}$	0.938 (7.80) [6]	1.13 (9.25) [6]	1.04 (18.0) [6]	0.961 (14.7) [6]	0.977 (11.7) [6]	1.16 (12.2) [6]	1.09 (11.8) [5]
C_{max} (ng/mL)	188 (8.67) [6]	434 (14.0) [6]	742 (32.1) [6]	1100 (20.6) [6]	1470 (20.9) [6]	2240 (20.9) [6]	2970 (16.8) [5]
DC_{max} (ng/mL/mg)	3.76 (8.67) [6]	4.34 (14.0) [6]	3.71 (32.1) [6]	3.68 (20.6) [6]	3.67 (20.9) [6]	3.74 (20.9) [6]	3.71 (16.8) [5]
RA_{Cmax}	0.843 (16.0) [6]	1.10 (11.4) [6]	0.969 (23.8) [6]	0.861 (14.3) [6]	0.962 (18.5) [6]	1.04 (20.0) [6]	1.09 (7.15) [5]
T_{max} (hr)	1.00 (1.00-1.50) [6]	1.25 (1.00-1.50) [6]	1.50 (0.500-1.50)[6]	1.50 (1.00-2.00) [6]	1.50 (1.00-1.50) [6]	1.75 (1.50-2.50) [6]	1.50 (1.00-2.02) [5]
t_{last} (hr)	6.00 (4.00-6.00) [6]	6.00 (6.00-9.00) [6]	9.00 (6.00-12.0) [6]	12.0 (9.00-24.0) [6]	12.0 (9.00-24.0) [6]	24.0 (24.0-24.0) [6]	24.0 (15.1-36.0) [5]
$t_{1/2}$ (hr)	0.968 (15.5) [6]	0.970 (15.8) [6]	1.24 (36.4) [6]	1.71 (47.1) [6]	1.20 (9.58) [5]	NC (NC) [1]	7.08 (154) [4]
C_{trough} (ng/mL)	0.0891 (184) [6]	0.230 (170) [6]	1.03 (322) [6]	5.47 (114) [6]	5.13 (109) [6]	18.7 (41.3) [6]	16.7 (42.8) [5]
CL_R (L/hr)	0.777 (73.1) [6]	0.945 (52.3) [6]	1.02 (80.9) [6]	1.06 (47.5) [6]	1.43 (41.8) [6]	2.31 (44.5) [6]	2.27 (90.0) [5]

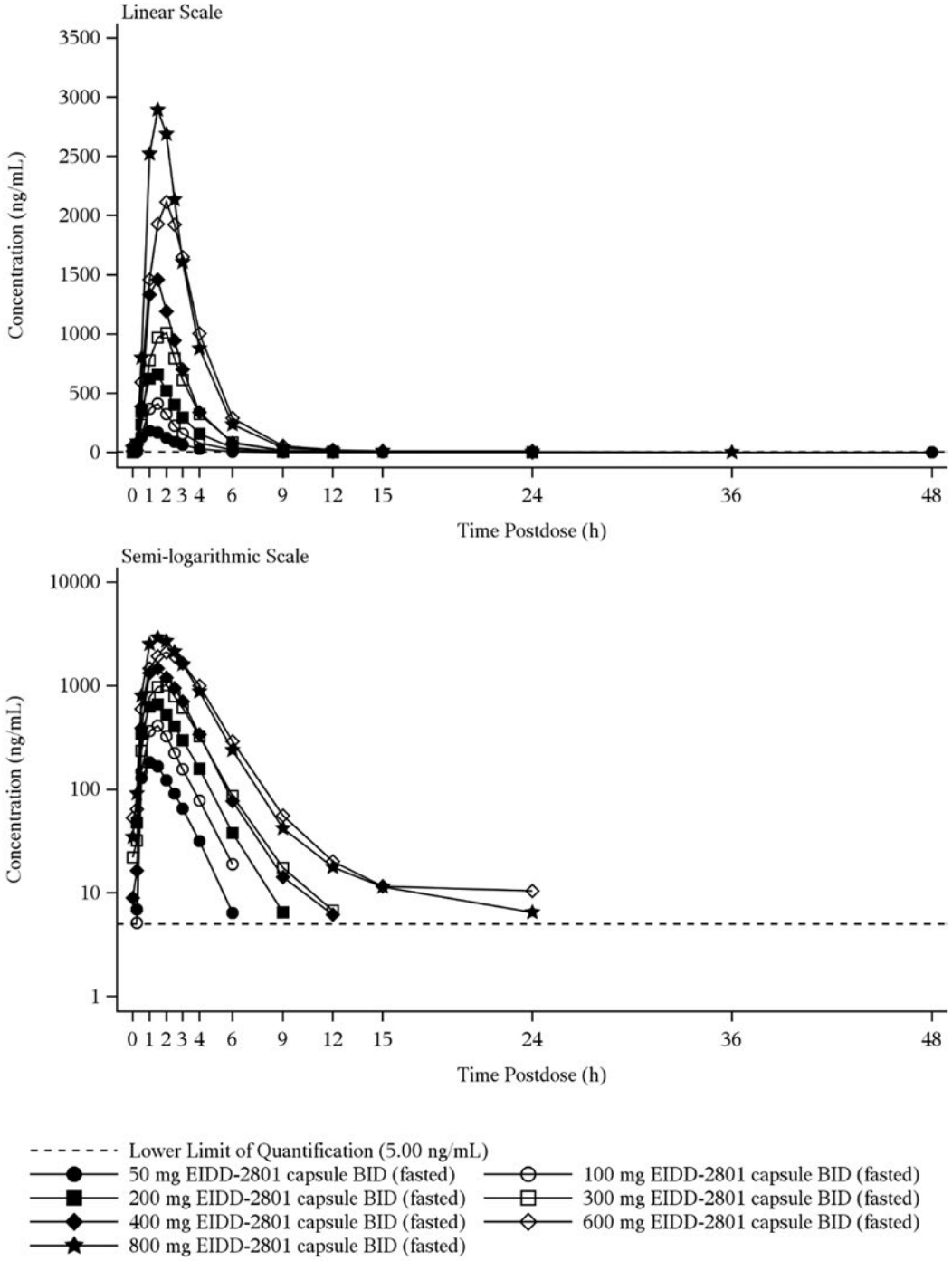
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-last}}$：投与後0時間から最終測定可能時点までの AUC、$AUC_{0\text{-}\tau}$：投与後0時間から投与間隔までの AUC、BID：1日2回、CL_R：腎クリアランス、C_{max}：最高濃度、C_{trough}：投与前の血漿中濃度、CV：変動係数（%）、MOV：Molnupiravir、n：評価可能であった被験者数、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、NC：算出せず、$RA_{AUC\tau}$：$AUC_{0\text{-}\tau}$に基づく累積係数実測値、RA_{Cmax}：C_{max}に基づく累積係数実測値、$t_{1/2}$：半減期、t_{last}：最終測定可能時点、T_{max}：最高濃度到達時間、$\%AUC_{extrap}$：最終測定可能時点から無限大時間までの外挿部分が $AUC_{0\text{-}\infty}$に占める割合
「D」で始まるパラメータは、対応するパラメータが、投与された用量により補正されていることを意味する。
幾何平均（CV）［n］の統計量を記載した。ただし、T_{max} と t_{last} については中央値（最小値-最大値）［n］の統計量を記載した。
出典：MK-4482-004試験総括報告書、表 25

図 14　健康成人被験者に MOV 50、100、200、300、400、600 及び 800 mg を 12 時間間隔で反復経口投与した際の NHC の平均血漿中濃度推移
（EIDD-2801-1001 試験、パート 3、Day 1）



BID：1日2回、h：時間、MOV：Molnupiravir（EIDD-2801）、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン
いずれのパネルも6例
出典：MK-4482-004試験総括報告書、図 6

図 15　健康成人被験者に MOV 50、100、200、300、400、600 及び 800 mg を 12 時間間隔で 5.5 日間反復経口投与した際の NHC の平均血漿中濃度推移
（MK-4482-004 試験、パート 3、Day 6）



BID：1日2回、h：時間、MOV：Molnupiravir（EIDD-2801）、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン
いずれのパネルも6例（Day 6まで MOV 800 mg の12時間間隔投与を完了したのは5例のみであった）
出典：MK-4482-004試験総括報告書、図 7

5.2.2　COVID-19の入院患者及び非入院患者での薬物動態

MK-4482-001試験及びMK-4482-002試験のパート1（第Ⅱ相パート）でMOV 200～800 mgを5日間BIDで投与した際のNHCの薬物動態を評価した。これらの試験から得られたNHC濃度データ（実薬群のSARS-CoV-2感染患者400例）及びMK-4482-004試験から得られたNHC濃度データ（健康成人100例）を用いて、予備的な母集団薬物動態モデルを構築した。NHCの濃度推移は、1次吸収過程を伴う2コンパートメントモデルにより最もよく記述され、経口投与後の吸収プロファイルはトランジットモデルで最もよく表現された。

NHCの薬物動態は線形であり、短い半減期に矛盾せず、蓄積はごくわずかであった。NHCの薬物動態は、患者と健康被験者で同様だと考えられた。SARS-CoV-2感染患者におけるNHCの曝露量の予測値は、MOV 800 mg BIDの定常状態において$AUC_{0\text{-}12hr}$が37.8 μM·hr、C_{max}が10.8 μMであった。MOVの薬物動態に対する人口統計学的特性（body mass index、年齢、性別、体重、民族、人種、地域、レムデシビルの使用の有無及び腎機能パラメータ）の影響を探索した。薬物動態に最も大きく影響した要因は体重であり、年齢及び性別を含むその他の人口統計学的特性が薬物動態に及ぼす影響はわずかであった。糸球体ろ過速度が30 mL/min/1.73 m^2以上の被験者（MK-4482-001試験及びMK-4482-002試験で軽度腎機能障害患者はそれぞれ82例及び102例、中等度腎機能障害患者はそれぞれ26例及び14例）を対象とした母集団薬物動態解析から、軽度及び中等度の腎機能障害が薬物動態に及ぼす影響はわずかであり、腎機能が正常な被験者に対する、軽度又は中等度の腎機能障害患者の$AUC_{0\text{-}12hr}$の予測値の中央値の比は、200～800 mgの用量範囲で約1であった。評価したいずれの要因も、曝露量に及ぼす影響は2倍未満であった。例えば、体重73 kg未満の被験者と体重96 kg超の被験者における$AUC_{0\text{-}12hr}$の予測値の中央値の比は200 mgで約0.75、400 mgで約0.65、800 mgで約0.68であり、第Ⅲ相パートではすべての被験者に同じ用量を用いることが支持される。

5.2.3　薬物動態と薬力学の関係の評価（MK-4482-001試験及びMK-4482-002試験）

MK-4482-001試験及びMK-4482-002試験の中間解析2データを対象とした、ウイルス学的評価項目及び有効性の曝露-反応解析の主要な結果を以下に要約する。

- 中間解析2の結果から、MK-4482-002試験の非入院患者並びにMK-4482-001試験及びMK-4482-002試験で症状発現が無作為割付け前5日以内であった被験者では、MOV投与によりSARS-CoV-2のウイルス量がプラセボと比較して減少した（ベースラインからの変化量及び減少の傾きに加え、15日又は29日以内にウイルス量がLLOQ未満となった被験者の割合が高かったことに基づく）。
- 800 mgを12時間間隔で投与した際のウイルス学的効果の程度は、200 mg又は400 mgを12時間間隔で投与した際よりも大きかった。MOV 800 mgを12時間間隔で投与した際、ウイルス学的効果は用量-反応曲線の最大となる付近に到達することが示された。
- MOV投与群ではプラセボ投与群よりも高い突然変異率が認められ、MOVの作用機序であるウイルスのエラーカタストロフの誘導と矛盾しない結果が得られた。Day 5におけるウ

イルス RNA の突然変異率は、800 mg 12時間間隔投与群が最も高かった。

- MK-4482-002試験において、主要評価項目の入院又は死亡に関して統計学的に有意な曝露-反応関係は認められなかったが、症状発現が無作為割付け前5日以内の被験者での入院率及び全般的なリスクの低下は、モノクローナル抗体で認められた結果と同程度であった［71］。MK-4482-001試験では、治療効果の明確なエビデンスは認められなかった。

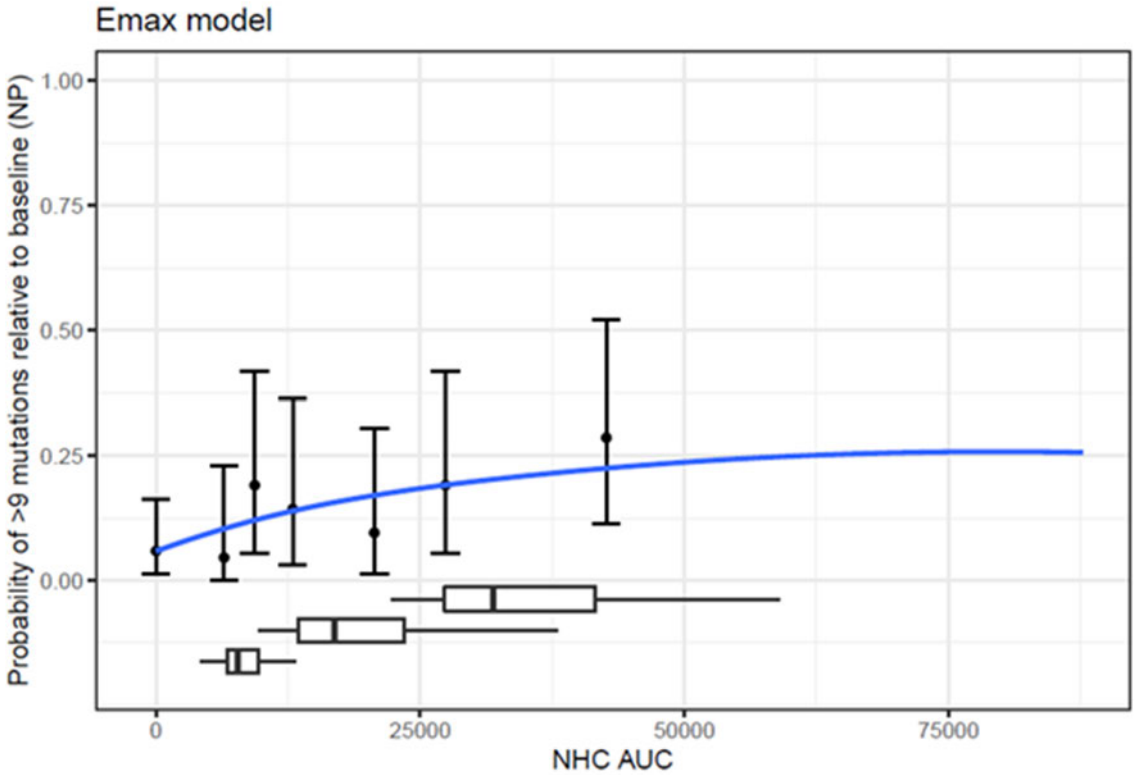
MK-4482-001/MK-4482-002試験の中間解析2の安全性、ウイルス学的評価項目及び有効性に関するデータを総合的に評価した結果に基づき、MK-4482-002試験のパート2（第Ⅲ相パート）で評価する MOV の用量として800 mg 12時間間隔投与を選択した。

5.2.3.1　ウイルス学的評価項目の曝露-反応関係

MK-4482-001試験及び MK-4482-002試験で MOV を投与した被験者はいずれの用量においても、プラセボを投与した被験者に比べ SARS-CoV-2突然変異率が増加し、MOV の作用機序であるウイルスのエラーカタストロフの誘導と矛盾しない結果が得られた。突然変異は、MK-4482-001試験では1,500超、MK-4482-002試験では3,000超の独立した遺伝子座に認められたことから、突然変異はポリメラーゼ活性部位に限局せず広範に分布し、耐性発現を促進しないことが示された。

MK-4482-001試験及び MK-4482-002試験の鼻咽頭ぬぐい液検体の突然変異率では、投与終了時（Day 5）に用量依存的な効果が認められている。事後的に定義した閾値を用いたとき、1万塩基あたり9塩基超のヌクレオチド変異が認められた被験者は800 mg 投与群が18例中9例（50%）であったのに対し、400 mg 投与群は24例中3例（13%）、200 mg 投与群は25例中4例（16%）、プラセボ投与群は22例中2例（9%）であった。ウイルスゲノム（3万塩基）に発生するヌクレオチド変異数の閾値をベースライン（Day 1）配列と比較して1万塩基あたり3塩基及び6塩基超とした場合、曝露反応に一定の傾向（p＝0.10）が特定され、9塩基超とした場合には有意な曝露反応（未調整 p 値 <0.05）が特定された。突然変異率の曝露反応は、E_{max} 関数を用いたロジスティック回帰モデルにより最もよく表現された。本モデルより、800 mg 投与時の曝露量で図 16で示す曝露-反応曲線の最大効果に達し、薬効が飽和する可能性が示唆された。

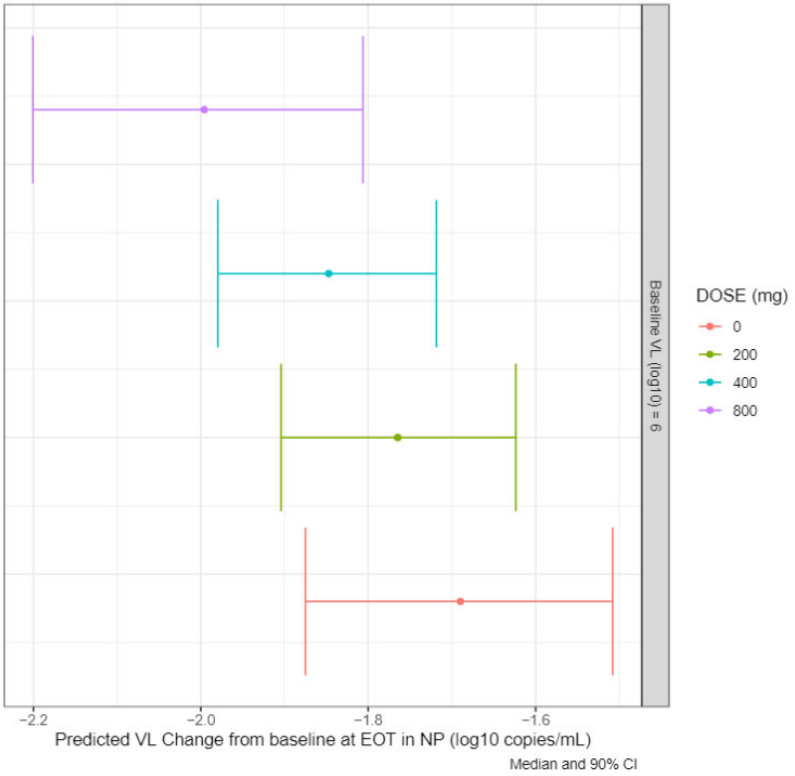
図 16　ベースラインとの比較で 1 万塩基あたり 9 塩基を超える突然変異が発生する割合の実測値及びロジスティック回帰モデルに基づく曝露-反応関係の推定値
（MK-4482-001/MK-4482-002 試験）



AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、NP：鼻咽頭
垂直のバーは、突然変異が発生する割合の実測値の95%信頼区間を表す。
箱ひげ図：200、400又は800 mg 投与時の曝露量の分布
出典：MK-4482 Phase 3 Dose Selection Memo, [redacted]、図 1

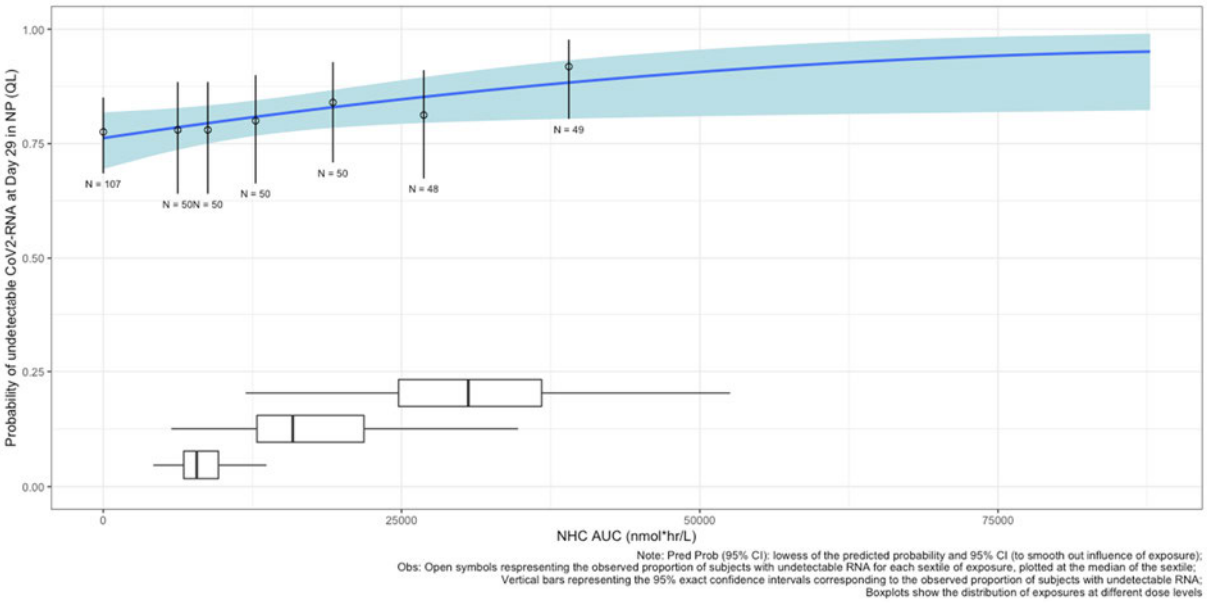
MK-4482-001試験及び MK-4482-002試験の中間解析2では、SARS-CoV-2 RNA のウイルス学的評価項目についての曝露-反応解析も実施した。特に、MK-4482-002試験における RNA の結果に加え、MK-4482-002試験に組み入れられた非入院患者並びに MK-4482-001試験及び MK-4482-002試験で症状発現が無作為割付け前5日以内であった被験者を対象とした際のウイルス減少の推定値から、800 mg 投与時ではプラセボ、200 mg 又は400 mg 投与時に比べウイルス量減少の程度が大きく（図 17）、ウイルス量減少の傾きが急峻で、15日又は29日以内に LLOQ 未満のウイルス量まで減少した被験者の割合が高いこと（図 18）が示された。

図 17　Day 5 のウイルス量のベースラインからの変化についての用量-反応関係の推定値
（モデルにより得られた中央値及び 90%信頼区間）



MK-4482-001/MK-4482-002試験で症状発現が無作為割付け前5日以内であった被験者を対象とした際の曝露-反応モデルからシミュレートした、Day 5のウイルス量のベースラインからの変化（ベースラインの Log10ウイルス量は代表値である6に固定）
CI：信頼区間、EOT：投与終了、NP：鼻咽頭、VL：ウイルス量
出典：MK-4482 Phase 3 Dose Selection Memo, [redacted]、図 2

図 18　Day 29 にウイルス量が陰性化する割合の実測値及び
ロジスティック回帰モデルに基づく曝露-反応関係の推定値
（MK-4482-001/MK-4482-002 試験）

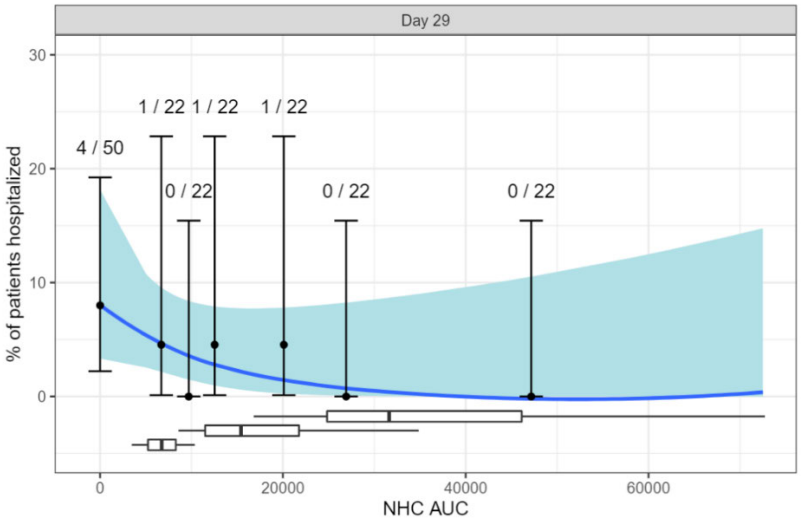


AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、CI：信頼区間、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン、NP：鼻咽頭、RNA：リボ核酸
出典：MK-4482 Phase 3 Dose Selection Memo, [redacted]、図 3

5.2.3.2　有効性評価項目の曝露-反応関係

中間解析2では、用量設定に資する情報を得るため、MK-4482-002試験の主要評価項目である入院又は死亡を評価した。被験者数及びイベント数が少ないため、これらの結果は慎重に解釈する必要があるが、潜在的な薬効及び用量反応に加え、臨床的有効性を確認する上での早期治療の重要性を示唆している。MK-4482-002試験では症状発現が無作為割付け前5日以内であった被験者において、評価項目である入院の有無に用量-反応関係及び曝露-反応関係を示す傾向が認められ、MOV 800 mg を12時間間隔で投与した際、より低用量を投与した際の臨床効果を上回ることが示唆された（図 19）。この曝露-反応解析では、薬物動態データが得られた被験者のみを対象に含めた。800 mg 投与群では、入院へ至るまでに治験薬の投与を1～3回受けた被験者3例が認められたが、これらの被験者では予定された薬物動態評価用採血の前に入院へ至ったため、薬物動態データが得られなかった。

図 19　MK-4482-002 試験で症状発現が無作為割付け前 5 日以内であった被験者における、入院に至る割合の実測値及びロジスティック回帰モデルに基づく曝露-反応関係の推定値（傾きの p 値：0.098）



AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、NHC：*N*-ヒドロキシシチジン
青色の線（網掛け部分）：確率の予測値（95%信頼区間）
実測値：黒丸は、曝露量を六分位値に基づいて区分したのち、各区分で算出した入院割合の実測値を示す。垂直のバーは、入院した被験者の割合の実測値に対応する95%信頼区間を表す。
箱ひげ図：200、400又は800 mg 投与時の曝露量の分布
出典：MK-4482 Phase 3 Dose Selection Memo, [redacted]、図 5

5.2.3.3　安全性評価項目の曝露-反応関係

臨床的に重要な安全性の用量反応傾向は特定されなかったため、安全性評価項目の曝露-反応関係は検討しなかった。

5.3　有効性

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、入院患者を対象とした1試験（MK-4482-001試験）及び非入院患者を対象とした1試験（MK-4482-002試験）から、各試験のパート1（第Ⅱ相パート）の中間解析（中間解析2）後に盲検解除された臨床的有効性及びウイルス学に関するデータが得られている。

5.3.1　入院患者

MK-4482-001試験：パート1（第Ⅱ相パート）の結果

本試験のパート1（第Ⅱ相パート）では、COVID-19の入院患者304例を4つの投与群に無作為に割り付けた（MOV 200 mg 投与群：75例、MOV 400 mg 投与群：75例、MOV 800 mg 投与群：76例、プラセボ投与群：78例）。無作為割付けされた被験者のほとんど（96%）は、治験薬の投与を少なくとも1回受けた。MK-4482-001試験の有効性の主要評価項目は、無作為割付けから Day 29までの持続的な回復に至るまでの期間とした。持続的な回復の定義は、Day 29まで被験者が生存しかつ入院していない状態又は生存しかつ医学的に退院可能な状態であることとした。COVID-19の入院

患者に投与した際の MOV の有効性をさらに評価するため、原因を問わない死亡を重要な副次評価項目とした。すべての有効性解析は、MOV 又はプラセボを少なくとも1回投与した被験者から成る modified intent-to-treat 集団を対象として実施した。

持続的な回復までの期間の中央値は各投与群で9日間であり、Day 29での回復率は82%～85%であった。治療効果の明確なエビデンスは認められなかった。Day 29での原因を問わない死亡の発現割合は、プラセボ投与群（2.7%）よりも MOV 投与群（MOV 200、400及び800 mg 投与群でそれぞれ5.5%、11.0%、4.2%）の方が高かったが、MOV の用量関係を示すエビデンスは認められなかった。MOV 400 mg 投与群の8例中4例、プラセボ投与群の1例で Day 29の生存状況が不明であったため、これらの被験者は有効性評価項目である原因を問わない死亡として集計した。死亡に至った有害事象は5.4.2項で考察する。

MK-4482-001試験では治療効果を示す明確なエビデンスは認められず、臨床開発プログラム全体の第Ⅱ相試験の結果全体からは、抗ウイルス療法は、疾患経過の早期に開始した場合に有益である可能性が最も高いことが示唆されている（5.2.3項）。入院患者は COVID-19の疾患後期に無作為化される可能性が高いことから、MK-4482-001試験の第Ⅲ相パート（パート2）は開始しない。

5.3.2　非入院患者

MK-4482-002試験：パート1（第Ⅱ相パート）の結果

本試験のパート1（第Ⅱ相パート）では、COVID-19の非入院患者302例を4つの投与群に無作為に割り付けた（表 52）。無作為割付けされた被験者のほとんど（99%）は、治験薬投与を少なくとも1回受けた。

MK-4482-002試験の有効性の主要評価項目は、無作為割付けから Day 29までに入院又は死亡した被験者の割合に基づき、MOV の有効性をプラセボと比較して評価することである。MK-4482-002試験の重要な副次評価項目は、無作為割付けから Day 29までにおいて、被験者本人が報告した COVID-19の各徴候／症状（15個の症状について被験者が紙の症状日誌に記入したデータに基づく）についての持続的な回復又は改善まで期間及び悪化までの期間とした。すべての有効性解析は、modified intent-to-treat 集団を対象として実施した。

全体で、299例中11例が Day 29までに入院した（プラセボ投与群で死亡した1例を含む）（表 58）。入院した11例全例が、COVID-19の重症化リスク因子を有していた［肥満（8例）、60歳超（5例）、糖尿病（5例）など］。Day 29までに入院又は死亡した被験者の割合は、プラセボ投与群（4/74例、5.4%）に比べ MOV 投与群全体（すべての用量）（7/225例、3.1%）で低かった。

治験実施計画書に規定された主要評価項目の部分集団解析（以下に結果を記載）の結果から、MOV 投与群（すべての用量）の被験者ではプラセボ投与群と比較して主要イベントを発現する被験者の割合が低い傾向が示された。いずれの比較でも統計学的に有意な差は認められなかったものの、死亡又は入院率の差は、すべての比較において MOV が優位であった。MOV の用量による傾向は認められなかった。

- 60歳超：MOV 投与群全体の被験者の55例中2例（3.6%）（MOV 200、400及び800 mg でそれぞれ0/18例、1/17例及び1/20例）が入院又は死亡したのに対し、プラセボ投与群では14

例中3例（21.4%）であった。

- COVID-19の症状発現が無作為割付け前5日以内の被験者：MOV 投与群全体の被験者の151例中4例（2.6%）（MOV 200、400及び800 mg でそれぞれ1/51例、2/52例及び1/48例）が入院又は死亡したのに対し、プラセボ投与群では50例中4例（8.0%）であった。
- COVID-19の重症化リスク因子を有する被験者：MOV 投与群全体の被験者の170例中7例（4.1%）（MOV 200、400及び800 mg でそれぞれ1/56例、3/60例及び3/54例）が入院又は死亡したのに対し、プラセボ投与群では54例中4例（7.4%）であった。

COVID-19の最初の症状発現が無作為割付け前5日以内であり、かつ重症化リスク因子を有する被験者集団を対象とした主要評価項目の事後的解析を実施した。その結果、入院した被験者はMOV 投与群全体では107例中4例（3.7%）であったのに対し、プラセボ投与群では34例中4例（11.8%）となり、入院の相対リスクが68%低下した。この比較の Fisher 正確検定による両側 p 値は0.096である。

投与群にかかわらず、被験者の大半で Day 29までに症状の持続的な改善又は回復が認められた。嗅覚障害・消失及び味覚障害・消失を除くすべての症状について、持続的な改善又は回復に至るまでの期間の中央値は10日未満であった。ハザード比の推定値はばらつきが大きく、信頼区間が広く、COVID-19の徴候及び症状の悪化又は持続的な改善若しくは回復に至るまでの期間に対する治療効果を示す明確なエビデンスは得られなかった。

表 58　Day 29 までの死亡又は入院率

（Modified Intent-To-Treat 集団、MK-4482-002 試験の中間解析 2）

			投与とプラセボの比較		
投与	N	n (%)	未調整の差	調整後の発生率の差（95%信頼区間）[a]	p 値
MOV 200 mg	74	1 (1.4)	-4.1	-4.1 (-12.2, 2.5)	0.1676
MOV 400 mg	77	3 (3.9)	-1.5	-1.5 (-9.9, 6.2)	0.6668
MOV 800 mg	74	3 (4.1)	-1.4	-1.3 (-9.6, 6.4)	0.7141
プラセボ	74	4 (5.4)			
MOV 投与群間の対比較			未調整の差	調整後の発生率の差（95%信頼区間）[a]	p 値
MOV 400 mg と MOV 200 mg の比較			2.5	2.5 (-3.9, 9.8)	0.3351
MOV 800 mg と MOV 200 mg の比較			2.7	2.7 (-3.7, 10.1)	0.3121
MOV 800 mg と MOV 400 mg の比較			0.2	0.3 (-7.3, 8.3)	0.9342

MOV：Molnupiravir
[a]　調整後の差、対応する信頼区間及び p 値は、無作為割付け時の層で層別した Miettinen and Nurminen 法に基づく。Day 29の生存状況が不明であった場合は失敗として扱った。
出典：MK-4482 Phase 3 Dose Selection Memo dated [redacted]、表 4

5.4　安全性

盲検解除後の安全性データを用いて、MK-4482-004試験については健康被験者の最終結果を要約し、MK-4482-001試験のパート1（入院患者）及び MK-4482-002試験のパート1（非入院患者）に

ついてはCOVID-19患者の中間解析結果を要約する。また、MK-4482-006試験の盲検解除後の予備的な安全性データ（非入院患者）を（5.1.2.2項）に記載する。

5.4.1　健康成人における用量漸増単回及び反復投与試験

完了した第Ⅰ相試験（MK-4482-004試験）では、計130例の健康成人（男性109例、女性21例）にMOV（100例）又はプラセボ（30例）を少なくとも1回投与した。内訳は、白人122例、黒人又はアフリカ系アメリカ人4例、混血4例であった。MOVは、50～1,600 mgまでの単回投与又は最大800 mgを12時間間隔で5.5日間反復投与した。

これらの健康被験者に対し、MOV 50～1,600 mg又はプラセボを単回投与したとき（200 mgを投与した際の食事の影響評価を含む）及びMOV 50～800 mg又はプラセボを12時間間隔で5.5日間反復投与したときの忍容性は概して良好であった。有害事象はMOVを投与した被験者の38.0%、プラセボを投与した被験者の46.7%で報告された。MOV投与群全体（100例）で最も頻繁に報告（2例超）された有害事象は頭痛（9例）、背部痛（5例）及び下痢（4例）であった。プラセボ投与群（30例）で最も頻繁（2例超）に報告された有害事象は頭痛（3例）であった。副作用（治験担当医師の判定による）はMOVを投与した被験者の11.0%、プラセボを投与した被験者の16.7%で報告された。このうち、最も高頻度に報告された有害事象は下痢であった（MOV投与群で4例、プラセボ投与群で1例）。有害事象の発現割合にMOVの用量による傾向は認められなかった。いずれの事象も軽度又は中等度であり、治験終了までに回復した。重篤な有害事象の報告はなかった。

MOV 800 mgを12時間間隔で3日間反復投与（6回投与）した後に発現した発疹により、1例が投与を中止した。本発疹は全身性、丘疹落屑性、体幹及び四肢は蕁麻疹様であり、かゆみを伴った。治験担当医師により、本有害事象は軽度で、治験薬との因果関係ありと判定された。局所ステロイド及び皮膚軟化剤並びに経口抗ヒスタミン剤投与によって治療し、発現から18日後に本発疹から回復した。

臨床検査値（血液学的検査値を含む）、バイタルサイン又は心電図に用量又は治験薬投与に応じた臨床的に意味のある変動はみられなかった。

血清リパーゼの上昇（基準値上限の3倍以上）は5例［MOV投与群で4例（4%）、プラセボ投与群で1例（3.3%）］に認められた。これらの血清リパーゼの上昇は最終投与から3～14日後にみられ、用量依存的ではなく、一過性であり、膵炎の臨床症状（時間的に関連が認められた腹痛、背部痛又は消化管症状など）又は血清アミラーゼの臨床的に意味のある上昇を伴うものではなかった。

5.4.2　入院患者

<u>MK-4482-001試験：パート1（第Ⅱ相パート）の結果</u>

MK-4482-001試験の安全性の主要目的は、COVID-19の入院患者を対象としてMOVの安全性及び忍容性をプラセボと比較し評価することである。有害事象、副作用（治験担当医師の判定による）、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、投与群間で同程度であった（表59）。5日間の投与期間及び14日間の追跡調査期間中に最も高頻度（5%超）に認められ

た有害事象は、MOV 投与群全体では COVID-19、ALT 増加、AST 増加、便秘、細菌性肺炎、高血糖及び呼吸不全であり、プラセボ投与群では、便秘、COVID-19、COVID-19肺炎、ALT 増加及び呼吸不全であった（表 60）。MOV の用量又は投与群別で、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

最も高頻度（2%超）に認められた副作用は、MOV 投与群全体では ALT 増加（2.3%）であり、プラセボ投与群では ALT 増加（4.0%）、AST 増加（2.7%）及び下痢（2.7%）であった。

1例が有害事象により Day 2に治験薬の投与を中止した。この有害事象は2ヵ月後に回復し、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判定された。

1件の重篤な有害事象が治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定された。この重篤な有害事象は治験薬の投与中止1日後に発現し、2日後に回復した。

死亡に至った有害事象の発現割合は、MOV 投与を受けた入院患者（14/218例、6.4%）とプラセボ投与を受けた入院患者（2/75例、2.7%）で、数値的な違いが認められた。各 MOV 投与群の死亡率には、明らかな用量の影響は認められなかった。いずれの死亡も治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された。最も高頻度に認められた死亡に至った有害事象は COVID-19であり、死亡の大半は COVID-19の合併症（肺炎、敗血症、血栓症等）又は二次性細菌感染に関連するものであった。死亡の大半は、ベースライン時に重度の COVID-19を有していた被験者（12/16例）、60歳超であった被験者（13/16例）、基礎疾患を有していた被験者（14/16例）、又は症状発現から5日超であった被験者（12/16例）であった。

[redacted]

事前に規定した基準（Grade 3又は4への悪化）を満たす臨床検査所見について、MOV 投与群（すべての用量）とプラセボ投与群の比較で臨床的に問題となる差は認められなかった。用量又は投与に伴う肝酵素又はアミラーゼ及びリパーゼの変化に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。さらに、血液学的検査項目に用量又は投与による臨床的に意味のある異常は認められず、プラセボ投与群と比較して MOV 投与群で、Day 29までの血液学的検査項目にベースラインからの経時的変化を示すエビデンスは認められなかった。

表 59　投与期間及び 14 日間の追跡調査期間中の有害事象（All Participants as Treated 集団、MK-4482-001 試験の中間解析 2）

	MOV 200 mg		MOV 400 mg		MOV 800 mg		MOV 全体		プラセボ		全体	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	73		73		72		218		75		293	
有害事象あり	40	(54.8)	36	(49.3)	45	(62.5)	121	(55.5)	46	(61.3)	167	(57.0)
有害事象なし	33	(45.2)	37	(50.7)	27	(37.5)	97	(44.5)	29	(38.7)	126	(43.0)
副作用[a]	8	(11.0)	6	(8.2)	10	(13.9)	24	(11.0)	16	(21.3)	40	(13.7)
重篤な有害事象	11	(15.1)	9	(12.3)	13	(18.1)	33	(15.1)	12	(16.0)	45	(15.4)
重篤な副作用	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
死亡	6	(8.2)	4	(5.5)	4	(5.6)	14	(6.4)	2	(2.7)	16	(5.5)
有害事象による中止	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
副作用による中止	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象による中止	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
重篤な副作用による中止	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

MOV：Molnupiravir
[a]　治験担当医師による判定
出典：MK-4482 Phase 3 Dose Selection Memo dated[redacted]、表 2

表 60　投与期間及び 14 日間の追跡調査期間中の有害事象（いずれかの投与群で 4 例以上に発現）

（All Participants as Treated 集団、MK-4482-001 試験の中間解析 2）

	MOV 200 mg		MOV 400 mg		MOV 800 mg		プラセボ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	73		73		72		75	
有害事象あり	40	(54.8)	36	(49.3)	45	(62.5)	46	(61.3)
有害事象なし	33	(45.2)	37	(50.7)	27	(37.5)	29	(38.7)
胃腸障害	13	(17.8)	5	(6.8)	10	(13.9)	10	(13.3)
便秘	5	(6.8)	2	(2.7)	0	(0.0)	5	(6.7)
感染症および寄生虫症	13	(17.8)	10	(13.7)	16	(22.2)	12	(16.0)
COVID-19	7	(9.6)	6	(8.2)	5	(6.9)	7	(9.3)
COVID-19肺炎	0	(0.0)	1	(1.4)	3	(4.2)	5	(6.7)
細菌性肺炎	1	(1.4)	0	(0.0)	4	(5.6)	0	(0.0)
臨床検査	9	(12.3)	11	(15.1)	15	(20.8)	19	(25.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(5.5)	5	(6.8)	7	(9.7)	8	(10.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(4.1)	5	(6.8)	5	(6.9)	3	(4.0)
代謝および栄養障害	10	(13.7)	12	(16.4)	4	(5.6)	6	(8.0)
高血糖	4	(5.5)	5	(6.8)	0	(0.0)	1	(1.3)
精神障害	4	(5.5)	1	(1.4)	3	(4.2)	4	(5.3)
腎および尿路障害	2	(2.7)	0	(0.0)	6	(8.3)	2	(2.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	(11.0)	7	(9.6)	9	(12.5)	11	(14.7)
呼吸不全	3	(4.1)	4	(5.5)	3	(4.2)	4	(5.3)
皮膚および皮下組織障害	6	(8.2)	1	(1.4)	3	(4.2)	5	(6.7)
血管障害	2	(2.7)	4	(5.5)	5	(6.9)	2	(2.7)

COVID-19：新型コロナウイルス感染症、MedDRA：国際医薬用語集、MOV：Molnupiravir
同一患者の同一事象は1件として集計した。
表タイトルの規定を満たす器官別大分類又は事象を記載した。
有害事象用語は MedDRA のバージョン23 1を使用した。
出典：MK-4482 Phase 3 Dose Selection Memo dated[redacted]、表 7

5.4.3　非入院患者

MK-4482-002試験：パート1（第Ⅱ相パート）の結果

MK-4482-002試験の安全性の主要目的は、非入院患者を対象としてMOVの安全性及び忍容性をプラセボと比較し評価することである。有害事象、副作用（治験担当医師の判定による）、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、投与群間で同程度であった（表61）。投与期間及び14日間の追跡調査期間中に最も高頻度（5%超）に認められた有害事象は、MOV 800 mg投与群ではCOVID-19肺炎であり、プラセボ投与群では下痢及びCOVID-19であった（表62）。

治験担当医師の判定による副作用（全体で6.4%）の発現割合は投与群間で同程度であった。最も高頻度（2%超）に認められた治験担当医師の判定による副作用は下痢であった（MOV 投与群全体：2.2%、プラセボ投与群：2.7%）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、MOV 投与群全体で1.3%、プラセボ投与群で1.4%であった。副作用により治験薬の投与を中止した被験者は、1例であった。

重篤な有害事象は、MOV 投与群全体の3.6%及びプラセボ投与群の5.4%に認められた。最も高頻度（2%超）に認められた重篤な有害事象はCOVID-19肺炎であり、MOV 投与群及びプラセボ投与群ともに2.7%で報告された。いずれの重篤な有害事象も治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された。

1例が盲検下の最終投与から30日後にCOVID-19肺炎及び腸間膜血栓により死亡した。

ECIは報告されなかった。全体として、事前に規定した基準（Grade 3又は4への悪化）を満たす臨床検査値の変動が認められた被験者の割合は、投与群間で同程度であった。用量又は投与に伴う肝酵素又はアミラーゼ及びリパーゼの変化に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。更に、血液学的検査項目に用量又は投与による臨床的に問題となる異常は認められず、プラセボ投与群と比較して MOV 投与群で、Day 29までの血液学的検査項目にベースラインからの経時的変化を示すエビデンスは認められなかった。

表 61　投与期間及び 14 日間の追跡調査期間中の有害事象（All Participants as Treated 集団、MK-4482-002 試験の中間解析 2）

	MOV 200 mg		MOV 400 mg		MOV 800 mg		MOV 全体		プラセボ		全体	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	74		77		74		225		74		299	
有害事象あり	25	(33.8)	19	(24.7)	29	(39.2)	73	(32.4)	28	(37.8)	101	(33.8)
有害事象なし	49	(66.2)	58	(75.3)	45	(60.8)	152	(67.6)	46	(62.2)	198	(66.2)
副作用[a]	4	(5.4)	6	(7.8)	4	(5.4)	14	(6.2)	5	(6.8)	19	(6.4)
重篤な有害事象	1	(1.4)	3	(3.9)	4	(5.4)	8	(3.6)	4	(5.4)	12	(4.0)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
有害事象による中止	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.1)	3	(1.3)	1	(1.4)	4	(1.3)
副作用による中止	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
重篤な有害事象による中止	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
重篤な副作用による中止	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

MOV：Molnupiravir
[a]　治験担当医師による判定
出典：MK-4482 Phase 3 Dose Selection Memo dated[redacted]、表 3

表 62　投与期間及び 14 日間の追跡調査期間中の有害事象（いずれかの投与群で 4 例以上に発現）

（All Participants as Treated 集団、MK-4482-002 試験の中間解析 2）

	MOV 200 mg		MOV 400 mg		MOV 800 mg		プラセボ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	74		77		74		74	
有害事象あり	25	(33.8)	19	(24.7)	29	(39.2)	28	(37.8)
有害事象なし	49	(66.2)	58	(75.3)	45	(60.8)	46	(62.2)
胃腸障害	4	(5.4)	6	(7.8)	7	(9.5)	10	(13.5)
下痢	3	(4.1)	2	(2.6)	2	(2.7)	4	(5.4)
感染症および寄生虫症	8	(10.8)	3	(3.9)	11	(14.9)	8	(10.8)
COVID-19	3	(4.1)	2	(2.6)	2	(2.7)	5	(6.8)
COVID-19肺炎	1	(1.4)	3	(3.9)	4	(5.4)	3	(4.1)
臨床検査	5	(6.8)	1	(1.3)	4	(5.4)	7	(9.5)

COVID-19：新型コロナウイルス感染症、MedDRA：国際医薬用語集、MOV：Molnupiravir
同一患者の同一事象は1件として集計した。
表タイトルの規定を満たす器官別大分類又は事象を記載した。
有害事象用語は MedDRA のバージョン23 1を使用した。
出典：MK-4482 Phase 3 Dose Selection Memo dated[redacted]、表 9

5.5　製造販売後の使用経験

製造販売後の使用経験はない。

5.6　臨床データのまとめ

5.6.1　臨床薬理試験のまとめ

MOV 50～1,600 mg を単回投与及び MOV 50～800 mg を12時間間隔で5.5日間反復投与し、完了した第 I 相試験の薬物動態の解析を実施した。プロドラッグである MOV は血漿中には概して検出されなかった。一方で、いずれの用量でもすべての被験者において血漿中にヌクレオシド代謝物である NHC が検出された。カプセルで投与した際の NHC は、投与後1～1.75時間に最高血漿中濃度に到達した。パート3の Day 1に MOV をカプセルで単回投与した際の血漿中 NHC の曝露量（AUC）は、パート1で同じ用量の MOV をボトル入り粉末で単回投与した際の NHC の曝露量と類似していた。

NHC の血漿中濃度は一相性の消失を示し、effective half-life は約1時間であった。二相性の消失を示した被験者もみられ、$t_{1/2}$が延長した。C_{max}及び AUC は、評価した用量範囲でほぼ用量に比例して増加した。MOV を反復投与した際、NHC の蓄積は認められず、食事は NHC の曝露量に意味のある影響を及ぼさなかった。MOV 50～1,600 mg を単回投与した際、MOV は概して尿中に検出されなかった。

予備的な母集団薬物動態解析の結果、NHC の薬物動態は、患者と健康被験者で同様だと考えられた。薬物動態に最も大きく影響した要因は体重であり、年齢及び性別を含むその他の人口統計学的特性が薬物動態に及ぼす影響はわずかであった。軽度及び中等度の腎機能障害が薬物動態に及ぼす影響はわずかであり、腎機能が正常な被験者に対する、軽度又は中等度の腎機能障害患者の $AUC_{0\text{-}12hr}$の予測値の中央値の比は、200～800 mg の用量範囲で約1であった。評価したいずれの要因も曝露量に及ぼす影響は2倍未満であったことから、第Ⅲ相試験ではすべての被験者に同じ用量を用いることが支持される。

5.6.2　有効性のまとめ

中間解析2（MK-4482-001試験及び MK-4482-002試験のパート1）のウイルス学的データから、MK-4482-002試験の非入院患者並びに MK-4482-001試験及び MK-4482-002試験で症状発現が無作為割付け前5日以内であった被験者では、MOV 投与により SARS-CoV-2のウイルス量がプラセボと比較して減少した（ベースラインからの変化量及び減少の傾きに加え、早期の評価時点でウイルス量が LLOQ 未満となった被験者の割合が高かったことに基づく）。さらに、Day 5におけるウイルス RNA の突然変異率は、MK-4482-001試験及び MK-4482-002試験の800 mg 12時間間隔投与群が最も高く、MOV の作用機序であるウイルスのエラーカタストロフの誘導と矛盾しない結果が得られた。

入院患者（MK-4482-001試験）に認められた Day 29までの持続的な回復は、検討したすべての MOV の用量でプラセボよりも低かった。検討した MOV の用量で明らかな用量の影響は認められ

なかったが、MOV 投与群ではプラセボ投与群と比較して Day 29までの死亡例数が多かった。いずれの死亡も治験薬との関連なしと判定された。これらのデータは、MOV による抗ウイルス治療は、発症後早期に開始したときにベネフィットをもたらす可能性が最も高いことを示唆している。入院患者は COVID-19の疾患後期に無作為化される可能性が高いことから、MK-4482-001試験のパート2（第Ⅲ相パート）は開始しない。

非入院患者（MK-4482-002試験）を対象に臨床的有効性の主要評価項目を評価したところ、299例中11例が Day 29までに入院し、MOV 投与群の被験者の約3%が Day 29までに入院又は死亡した（プラセボ投与群では約5%）。入院した被験者は全例が COVID の重症化リスク因子を有していた。治験実施計画書に規定された主要評価項目の部分集団解析から、発症後早期（症状発現が無作為割付け前5日以内）にある患者だけでなく、COVID-19の重症化リスク因子（60歳超など）を有する患者にも MOV 治療が潜在的な臨床的ベネフィットをもたらすことが示された。

5.6.3　安全性のまとめ

健康被験者に1,600 mg までを単回投与（食事の影響評価を含む）及び800 mg までを12時間間隔で5.5日間反復投与した第 I 相試験（MK-4482-004試験）から得られた安全性データから、MOV の忍容性は概して良好であったことが示された。

パート1（第Ⅱ相パート）の安全性データから、COVID-19の入院患者（MK-4482-001試験）と非入院患者（MK-4482-002試験）ともに、評価したすべての MOV の用量の忍容性は概して良好であった。MOV をプラセボと比較した場合、有害事象、重篤な有害事象、副作用の発現割合、有害事象による中止割合、死亡の発現割合に臨床的に意味のある差は認められず、MOV との用量反応関係を示すエビデンスは認められなかった。用量又は投与に伴う肝酵素又はアミラーゼ及びリパーゼの変化に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。さらに、血液学的検査項目に用量又は投与による臨床的に意味のある異常は認められず、プラセボ投与群と比較して MOV 投与群で、Day 29までいずれの血液学的検査項目にもベースラインからの経時的変化を示すエビデンスは認められなかった。MK-4482-006試験における予備的な盲検解除後の安全性データ（非入院患者）及び MK-4482-007試験における盲検下の安全性データ（入院患者）から、安全性に関する上記の結論が裏付けられている。MK-4482-001試験において、死亡に至った有害事象の発現割合は MOV 投与を受けた入院患者（14/218例、6.4%）とプラセボ投与を受けた入院患者（2/75例、2.7%）で数値的な違いが認められたが、各 MOV 投与群の死亡に至った有害事象の発現割合に明らかな用量の影響は認められなかった。いずれの死亡も治験担当医師により治験薬との関連なしと判定され、大部分が COVID-19の合併症又は二次的な細菌感染に関連していた。

6　考察及び治験責任医師へのガイダンス

非臨床薬理試験

MOV の抗ウイルス作用の機序はウイルスのエラーカタストロフの誘導であり、ウイルスの突然変異率を生存可能な閾値を超えて増加させ、その結果、ウイルスの適応性が低下し、ウイルスが消滅すると推察される。MOV 又は NHC は、in vitro 及び in vivo 疾患動物モデルで、コロナウイルス、インフルエンザウイルス、トガウイルス、エボラウイルスを含む種々の RNA ウイルスに対して抗ウイルス作用を示す。

非臨床薬物動態試験の結果、MOV は速やかに吸収され、全身循環に移行した NHC は各組織に広く分布する。現時点の in vitro の試験では、MOV は他の抗ウイルス剤と意味のある薬力学的薬物相互作用を起こすことを示唆する成績はない。

安全性薬理試験

In vitro 並びにラット及びイヌにおける安全性薬理試験を実施し、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する MOV の機能的な影響を評価した。これらの試験の結果、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に MOV による懸念すべき影響は認められなかった。

非臨床薬物動態試験

非臨床試験で使用した動物種では、MOV は速やかに吸収され、全身循環に達する前に加水分解されることにより、NHC のバイオアベイラビリティが高くなる。NHC はその後、ヌクレオシドトランスポーターを介して細胞内に速やかに取り込まれ、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。In vitro 及び in vivo の代謝データに基づくと、NHC の主要な消失経路はウリジン又はシチジンへの変換であり、次いでそれらが内因性ヌクレオチドとともに体内に滞留する。MOV から NHC への加水分解は、豊富に存在するエステラーゼによるものと考えられることに加え、NHC の取込み及び NHC-TP への変換には、ピリミジンヌクレオチドの調節において重要な、細胞に存在するトランスポーター及びリン酸化酵素が関与することを考慮すると、他剤が組織中の NHC-TP の曝露量に影響を及ぼす可能性は低い。また、MOV 及び NHC は、in vitro で検討したいずれの薬物代謝酵素及びトランスポーターに対しても阻害作用又は誘導作用を示さなかった。以上のデータから、MOV 及び NHC は併用薬との間で薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

毒性試験

遺伝毒性及び変異原性についての総合評価では、哺乳動物の in vivo において MOV に遺伝毒性及び変異原性はないことが示された。細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）では、代謝活性化系の有無にかかわらず、MOV 及び NHC に変異原性が認められた。しかし、2つの異なる in vivo のげっ歯類変異原性モデル（げっ歯類の Pig-a 突然変異試験及び Big Blue® トランスジェニックラットの *cII* 遺伝子座における突然変異試験）において、MOV での突然変異頻度は未処置の対

照動物で観察された背景データの突然変異頻度と差異がなかった。これらの動物モデルは、in vivoにおける薬物の突然変異誘発能を定量化し、ヒトにおける変異原性のリスクを評価するための頑健なツールである。加えて、in vitro 小核試験（代謝活性化系の存在下及び非存在下）及び in vivo ラット小核試験において、MOV は染色体異常の誘発に対して陰性であった。遺伝毒性試験の成績を総合すると、MOV の臨床使用における遺伝毒性リスクは低い。

反復投与毒性試験で特定された毒性の標的臓器は、イヌでは骨髄のみ、ラットでは骨及び軟骨のみであった。骨髄毒性（汎血球減少を伴う）は、イヌの1ヵ月間投与毒性試験で17 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の0.4倍に相当）以上の用量で認められた。骨髄の毒性変化は用量依存的であり、すべての造血系細胞に影響がみられ、その結果として血液学的検査において、投与7日に比較的軽度の変化が、投与を継続した投与14ー21日後に重度の変化に増悪したものの、回復性が認められた。rasH2野生型マウスの1ヵ月間投与毒性試験（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の19倍相当まで投与）及びラットの3ヵ月間投与毒性試験（雌及び雄の曝露量はヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量のそれぞれ9.3及び15倍相当まで投与）に、骨髄／血液毒性は認められなかった。血液学的検査項目での所見、特に網状赤血球（89%）、白血球数及びリンパ球の絶対数が減少（52%）は、ラットの7日間投与用量設定試験の2,000 mg/kg/日（雌及び雄の曝露量はヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量のそれぞれ61及び91倍に相当）でのみ認められた。

骨及び軟骨の毒性が、ラットの3ヵ月間経口投与毒性試験のみで、長骨（大腿骨及び脛骨）に、雄では500 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の5.4倍に相当）以上、雌では1,000 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の9.3倍に相当）の投与で認められた。これらの所見は、骨端軟骨成長板の厚さの増大による骨形成の低下であり、1,000 mg/kg/日群の雄で骨幹端骨梁の種々の程度の減少及び同群の雌雄で関節軟骨の肥厚が認められた。500 mg/kg/日群の雄にも関節軟骨のごく軽度の肥厚が認められた。以下の点を考慮すると、これらの骨及び軟骨の所見は成人に対して重大なリスクを示すものではない。1) 3ヵ月間投与毒性試験では、急速に成長しているラット（試験開始時5～6週齢であり、試験期間中に体重が約2倍に増加した）を用いて実施したが、成人の成熟した骨格には骨端軟骨成長板はもはや存在していない。2) ラットで認められた骨及び軟骨の所見は3ヵ月間投与後のみにみられ、同様の変化はラットに最高500 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の雌及び雄でそれぞれ4.2及び7.8倍に相当）を1ヵ月間投与、イヌに最高50 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の1.6倍に相当）を14日間投与、rasH2野生型マウスに最高2,000 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の19倍に相当）を1ヵ月間投与しても認められなかった。ラットの3ヵ月間毒性試験でのみ認められたその他の軟骨の所見として、雄の500 mg/kg/日以上の投与で気管軟骨の軟骨細胞の細胞質にごく軽度から軽度の変化が認められた。この変化は、変性又は炎症性変化を伴うものではなく、軟骨の全体構造又は完全性に影響を及ぼすものではなく、気道の大きさ又は直径に影響を及ぼしていないことから、有害な変化ではない。雄の150 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の0.7倍に相当）及び雌の500 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の

曝露量の3.3倍に相当）の投与では骨及び軟骨に変化は認められなかった。

その他の所見として、消化管毒性（ラット及びイヌで摂餌量及び体重の減少、ラットで肉眼的病理所見としての胃の内容物による膨満、イヌで嘔吐、消化管全域の赤色及び／又は暗色巣並びに粘膜の変色及び肥厚）、及び肝毒性を示唆する所見（ラットで ALT 及び AST の増加、イヌで ALT、AST、ALP、総コレステロール及びトリグリセリドの増加）が、7日間投与用量設定試験のラットでは2,000 mg/kg/日及びイヌでは300 mg/kg/日以上の各最大耐量を超える用量でみられた。これらの所見が臨床用量の800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の臨床曝露量より高い曝露量（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の雌及び雄ラットでそれぞれ61及び91倍に相当、イヌで19倍に相当）でみられたことを考慮すると、これらの所見の臨床的意義は低いと考えられる。

雌雄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では、最高用量の500 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の雌及び雄でそれぞれ2.1及び6.1倍に相当）まで、受胎能及び初期胚発生に MOV に関連する影響は認められなかった。器官形成期に MOV を投与した妊娠ラットの試験では、胚致死（着床後死亡）及び催奇形性を含む発生毒性が1,000 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の7.5倍に相当）で、胎児の成長遅延が500 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の2.9倍に相当）以上で認められた。250 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の0.8倍に相当）までの用量では発生毒性は認められなかった。妊娠ウサギの試験では、発生毒性として、750 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の18倍に相当）で平均胎児体重の減少のみがみられた。400 mg/kg/日（ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの NHC の曝露量の6.5倍に相当）までの用量では、発生毒性は認められなかった。妊娠可能な女性を臨床試験に組み入れる場合は、治験実施計画書及び該当する規制「ICH M3(R2)：医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス、ICH S5(R3)：医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドラインなど」に従うべきである。

臨床試験

MOV は完了した1つのヒト初回投与試験で評価する。また、COVID-19患者を対象とした5つの実施中の臨床試験（1つの第Ⅰ／Ⅱ相試験、2つの前期第Ⅱ相試験及び2つの第Ⅱ／Ⅲ相試験）で MOV を評価中である。全体として、MOV は評価したすべての用量で忍容性が概して良好であり、有害事象又は臨床的に意味のある臨床検査値に用量又は MOV 投与による傾向は認められなかった。

入院患者（MK-4482-001試験）及び非入院患者（MK-4482-002試験）を対象とした第Ⅱ相試験の結果から、治験実施計画書で規定した有害事象の安全性追跡調査期間中に有害事象、副作用（治験担当医師による判定）、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、投与群間で同程度であり、明らかな用量の影響は認められなかった。MK-4482-002試験では、死亡に至った有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった。MK-4482-001試験では、死亡に至った有害事象の発現割合に MOV 投与を受けた入院患者（14/218例、6.4%）とプラセボ投与を受けた入

院患者（2/75例、2.7%）で数値的な違いが認められたが、各 MOV 投与群の死亡に至った有害事象の発現割合に明らかな用量の影響は認められなかった。いずれの死亡も治験担当医師により治験薬との関連なしと判定され、大部分が COVID-19の合併症又は二次的な細菌感染に関連していた。入院患者全体において、MOV 投与群とプラセボ投与群の ECI のリスクに差は認められず、MOV の用量による傾向も認められなかった。非入院患者では ECI は報告されなかった。入院患者と非入院患者全体において、事前に規定した基準（Grade 3又は4への悪化）を満たす臨床検査値の変動が認められた被験者の割合は、投与群間で同程度であり、投与又は用量による臨床的に意味のある傾向は認められなかった。血液学的検査項目に臨床的に意味のある異常は認められず、Day 29 までにベースラインからの臨床的に意味のある変化も認められなかった。さらに、膵臓又は肝臓の検査項目にも用量又は投与による臨床的に意味のある異常は認められなかった。

MK-4482-001試験と MK-4482-002試験の併合データから、800 mg の MOV 投与では、200 mg 及び400 mg の投与と比較して最大の SARS-CoV-2 RNA 減少が認められ、SARS-CoV-2 RNA が LLOQ 未満となる被験者の割合が最も高くなることが示された。得られたウイルス学的データから、800 mg を投与した際に用量-反応曲線の最大となる付近に到達することが示された。800 mg 投与時に得られるウイルス学的効果の程度はモノクローナル抗体で認められる結果と同程度であったことも考慮し、第Ⅲ相パートでは用量として800 mg の12時間間隔投与（5日間）を選択した。

MOV の治療効果は、入院を要する又は死亡に至るような COVID-19の重症化のリスクが高い集団で示される可能性が最も高い。MK-4482-002（MOVe-OUT）試験の第Ⅲ相パート（パート2）では、COVID-19の重症化及び入院のリスクが高い軽症から中等症の COVID-19非入院患者において、MOV の臨床的有効性に関する頑健な評価が得られる見込みである。

6.1　用法・用量

試験ごとの用法・用量に関する情報は治験実施計画書に記載する。詳細について、治験担当医師は各治験実施計画書を参照すること。

6.2　好ましくない作用

健康被験者を対象とした第 I 相試験（MK-4482-004試験）、並びに COVID-19の入院患者（MK-4482-001試験）及び非入院患者（MK-4482-002試験）を対象とした第Ⅱ／Ⅲ相試験の第Ⅱ相部分で MOV を少なくとも1回投与をした543例から得られた盲検解除後の安全性データから、MOV の忍容性は概して良好であることが示された。臨床検査値（血液学的検査値を含む）の変動に用量又は投与による臨床的に意味のある傾向はみられなかった。さらに、非入院患者を対象とした MK-4482-006試験の前期第Ⅱ相試験で MOV を少なくとも1回投与した140例から得られた予備的な安全性データから、さらなる安全性上の所見は特定されなかった。

6.2.1　副作用

得られているすべてのデータを治験依頼者が評価した結果、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに MOV の副作

用は認められていない。

6.2.2　使用上の注意

器官形成期中に MOV を投与した妊娠ラットのデータから、ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの曝露量（AUC）の7.5倍の曝露量で胚死亡（着床後胚損失）及び催奇形性を含む胎児毒性が示されたほか、ヒトに800 mg を12時間間隔で投与したときの曝露量（AUC）の約3倍の曝露量で胎児の体重減少が示された。MOV の臨床試験には妊婦を登録せず、妊娠の可能性がある女性には、投与期間中及び最終投与後4日間は治験実施計画書に規定された避妊法を使用することを義務付ける。

6.2.3　過量投与

入手可能なデータに基づく過量投与に関する具体的なガイダンスはない。過量投与の治療に関する具体的な情報は得られていない。過量投与の場合には、標準的な支援、臨床モニタリングを採用し、必要に応じて支持療法を開始することが妥当である。NHC がどの程度透析可能かは不明である。

7　付録

7.1　非臨床試験の概要

非臨床試験は4項に要約されている。

7.2　重篤な副作用の予測性を評価するための安全性参照情報

本項には、規制当局への報告において予測できると判断される重篤な副作用を記載する。本項の情報は、治験薬の安全性プロファイルに関する包括的な概要を示すものではない。規制当局への未知重篤な副作用（SUSAR）の緊急報告において、予測できると治験依頼者が判断する重篤な副作用はない。

安全性参照情報（RSI）のカットオフ日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日である。

8　引用文献

1	Hernandez-Santiago BI, Beltran T, Stuyver L, Chu CK, Schinazi RF. Metabolism of the anti-hepatitis C virus nucleoside beta-D-N(4)-hydroxycytidine in different liver cells. Antimicrob Agents Chemother. 2004 Dec;48(12):4636-42.	05JF07
2	Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020 Mar;5:536-44.	05JRQN
3	World health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): situation report - 171. Geneva (Switzerland): World Health Organization (WHO); 2020. 18 p.	05JSVX
4	European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 pandemic [Internet]. Stockholm (Sweden): European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); [last updated 2021 Mar 18; cited 2021 Mar 23]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic.	05R9HC
5	Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Johns Hopkins University of Medicine Coronavirus Resource Center, COVID-19 dashboard by the Center of Systems Science and Engineering (CSSE) [Internet]. Baltimore, MD: Johns Hopkins University & Medicine; 2020 [cited 2021 Mar 23]. Available from: https://coronavirus.jhu.edu/map.html.	05R9HD
6	Kirby T. New variant of SARS-CoV-2 in UK causes surge of COVID-19. Lancet Respir Med. 2021 Feb;9:e20-1.	05QSGT
7	Lauring AS, Hodcroft EB. Genetic variants of SARS-CoV-2-what do they mean? JAMA. 2021 Feb 9;325(6):529-31.	05QSGV
8	COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Bethesda (MD): National Institutes of Health (NIH); 2021. 274 p.	05QYK2
9	Van Dyke ME, Mendoza MCB, Li W, Parker EM, Belay B, Davis EM, et al. Racial and ethnic disparities in COVID-19 incidence by age, sex, and period among persons aged <25 Years - 16 U.S. jurisdictions, January 1-December 31, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Mar 19;70(11):382-8.	05RC9B
10	Hsu HE, Ashe EM, Silverstein M, Hofman M, Lange SJ, Razzaghi H, et al. Race/ethnicity, underlying medical conditions, homelessness, and hospitalization status of adult patients with COVID-19 at an urban safety-net medical center - Boston, Massachusetts, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Jul 10;69(27):864-9.	05Q36T
11	Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. JAMA. 2020 May 26;323(20):2052-9. Erratum in: JAMA. 2020 May 26;323(20):2098.	05Q3GB

12	Bassett IV, Triant VA, Bunda BA, Selvaggi CA, Shinnick DJ, He W, et al. Massachusetts general hospital Covid-19 registry reveals two distinct populations of hospitalized patients by race and ethnicity. PLoS One. 2020 Dec 22;15(12):e0244270.	05Q264
13	Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020 Apr 7;323(13):1239-42.	05J92M
14	Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. JAMA. 2020 Apr 28;323(16):1545-6.	05Q368
15	Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Apr 30;382(18):1708-20.	05H4S0
16	Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. JAMA Intern Med. 2020 Oct;180(10):1345-55.	05Q339
17	Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ. 2020;369:m1985.	05JQSM
18	Dorjee K, Kim H, Bonomo E, Dolma R. Prevalence and predictors of death and severe disease in patients hospitalized due to COVID-19: a comprehensive systematic review and meta-analysis of 77 studies and 38,000 patients. PLoS One. 2020 Dec 7;15(12):e0243191.	05Q59Q
19	Galloway JB, Norton S, Barker RD, Brookes A, Carey I, Clarke BD, et al. A clinical risk score to identify patients with COVID-19 at high risk of critical care admission or death: an observational cohort study. J Infect. 2020;81:282-88.	05Q59S
20	Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. JAMA. 2020 Aug 25;324(8):782-93.	05Q5B2
21	Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020;191:145-7.	05JLPX
22	Cevik M, Bamford CGG, Ho A. COVID-19 pandemic - a focused review for clinicians. Clin Microbiol Infect. 2020;26:842-7.	05JLPP
23	Wang T, Du Z, Zhu F, Cao Z, An Y, Gao Y, et al. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19 [correspondence]. Lancet. 2020 Mar 21;395:e52.	05JM59

24	Wadman M, Couzin-Frankel J, Kaiser J, Matacic C. A rampage through the body. Science. 2020 Apr 24;368(6489):356-60.	05JM53
25	Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021 Jan 16;397:220-32.	05Q3BF
26	Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 [letter]. JAMA. In press 2020.	05K0S7
27	World Health Organization. COVID-19 clinical management: living guidance. Geneva (Switzerland): World Health Organization (WHO); 2021. 81 p.	05QYJZ
28	Gao Yd, Ding M, Dong X, Zhang Jj, Azkur AK, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. Allergy. In press 2020.	05Q28G
29	COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Bethesda (MD): National Institutes of Health (NIH); 2020. 146 p.	05JQGC
30	Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VCC, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. Arlington (VA): Infectious Diseases Society of America (IDSA); 2020. 82 p.	05JSVV
31	World health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance. Geneva (Switzerland): World Health Organization (WHO); 2020 May 27. 62 p.	05JSVW
32	European Medicines Agency. Veklury EPAR public assessment report. London (England): European Medicines Agency (EMA); 2020 Jun 25. 199. EMA/357513/2020.	05LM0Q
33	Hinton DM (Chief Scientist, Food and Drug Administration, Silver Spring, MD). Response to: Rhoades A (Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA). 2020 Oct 22. 7 p. Veklury (RDV) EUA update 22 Oct 2020.	05NSZH
34	Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. N Engl J Med. 2019 Dec 12;381(24):2293-303.	05JL55
35	Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - preliminary report. N Engl J Med. In press 2020.	05JL53
36	European Medicines Agency. EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation. London (England): European Medicines Agency (EMA); 2020 Sep 18. 2 p. EMA/483739/2020.	05LM0J
37	Hinton DM (Chief Scientist, Food and Drug Administration, Silver Spring, MD). Response to: Fuhs JV (Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN). 2020. 7 p. Baricitinib EUA 20 Nov 2020.	05NDX8

38	Hinton DM (Chief Scientist, Food and Drug Administration, Silver Spring, MD). Letter to: N. Bratcher-Bowman (U.S. Department of Health and Human Services, Washington, DC). 2021 Mar 9. 9 p. Convalescent plasma EUA update.	05R8YJ
39	Hinton DM (Chief Scientist, Food and Drug Administration, Silver Spring, MD). Letter to: Y. Kim (Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY). 2021 Feb 25. 9 p. Emergency use authorization 091.	05R8WG
40	Hinton DM (Chief Scientist, Food and Drug Administration, Silver Spring, MD). Letter to: C. Phillips (Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN). 2021 Feb 25. 10 p. Emergency Use Authorization 094.	05R0GM
41	Hinton DM (Chief Scientist, Food and Drug Administration, Silver Spring, MD). Letter to: S. Warner (Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN). 2021 Apr 16. 3 p. Emergency use authorization 090.	06CKTQ
42	Painter GR, Bowen RA, Bluemling GR, DeBergh J, Edpuganti V, Gruddanti PR, et al. The prophylactic and therapeutic activity of a broadly active ribonucleoside analog in a murine model of intranasal venezuelan equine encephalitis virus infection. Antiviral Res. 2019;171:104597.	05JM4T
43	Flavell RA, Sabo DL, Bandle EF, Weissmann C. Site-directed mutagenesis: generation of an extracistronic mutation in bacteriophage Qbeta RNA. J Mol Biol. 1974;89:255-72.	05JF06
44	Mullins JI, Heath L, Hughes JP, Li D, Essigmann JM, Harris KS, et al. Mutations based on viral decay acceleration in the HIV-1 genomes of a clinical population treated with the mutagenic nucleoside KP1461. Retrovirology. 2011 Oct 3;8(suppl 2):P84.	05JF08
45	Agostini ML, Pruijssers AJ, Chappell JD, Gribble J, Lu X, Andres EL, et al. Small-molecule antiviral beta-D-N(4)-hydroxycytidine inhibits a proofreading-intact coronavirus with a high genetic barrier to resistance. J Virol. 2019 Dec;93(24):e01348-19.	05JF05
46	Toots M, Yoon JJ, Cox RM, Hart M, Sticher ZM, Makhsous N, et al. Characterization of orally efficacious influenza drug with high resistance barrier in ferrets and human airway epithelia. Sci Transl Med. 2019 Oct 23;11:eaax5866.	05JF0D
47	Urakova N, Kuznetsova V, Crossman DK, Sokratian A, Guthrie DB, Kolykhalov AA, et al. Beta-D-N(4)-hydroxycytidine is a potent anti-alphavirus compound that induces a high level of mutations in the viral genome. J Virol. 2018 Feb;92(3):e01965-17.	05JF0F
48	Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, Graham RL, Hill CS, Leist SR, et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 and multiple endemic, epidemic and bat coronavirus [manuscript]. 2020. 34 p.	05JHCD
49	Szemiel AM, Merits A, Orton RJ, Maclean O, Pinto RM, Wickenhagen A, et al. In vitro evaluation of remdesivir resistance reveals genome plasticity of SARS-CoV-2. bioRxiv 2021.02.01.429199; doi: https://doi.org/10.1101/2021.02.01.429199.	05R3M7

50	Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, Graham RL, Pruijssers AJ, Agostini ML, et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. Sci Transl Med. 2020;12, eabb5883. doi: 10.1126/scitranslmed.abb5883.	05K8L0
51	Yoon JJ, Toots M, Lee S, Lee ME, Ludeke B, Luczo JM, et al. Orally efficacious broad-spectrum ribonucleoside analog inhibitor of influenza and respiratory syncytial viruses. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Aug;62(8):e00766-18.	05JF0G
52	Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. mBio. 2018;9:e00221-18. doi: 10.1128/mBio.00221-18.	05K5RM
53	Sticher ZM, Lu G, Mitchell DG, Marlow J, Moellering L, Bluemling GR, et al. Analysis of the potential for N(4)-hydroxycytidine to inhibit mitochondrial replication and function. Antimicrob Agents Chemother. 2020 Feb;64(2):e01719-19.	05JF0B
54	Wahl A, Gralinski LE, Johnson CE et al. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. Nature (2021). https://doi.org/10.1038/s41586-021-03312-w.	05R3M8
55	Cox RM, Wolf JD, and Plemper RK. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. Nat Microbiol (2020). https://doi.org/10.1038/s41564-020-00835-2.	05NRF7
56	Rosenke K, Hansen F, Schwarz B, Feldmann F, Haddock E, Rosenke R, et al. Orally delivered MK-4482 inhibits SARS-CoV-2 replication in the Syrian hamster model. Nat Commun. 2021;12:2295.	06CK46
57	Toots M, Yoon JJ, Hart M, Natchus MG, Painter GR, Plemper RK. Quantitative efficacy paradigms of the influenza clinical drug candidate EIDD-2801 in the ferret model. Transl Res. 2020 Apr;218:16-28.	05JF09
58	Reynard O, Nguyen XN, Alazard-Dany N, Barateau V, Cimarelli A, Volchkov VE. Identification of a new Ribonucleoside inhibitor of Ebola virus replication. Viruses. 2015;7:6233-40. Erratum in: Viruses. 2016;8:137.	06CK43
59	Ito S, Kawamura T, Inada M, Inoue Y, Hirao Y, Koga T, et al. Physiologically based pharmacokinetic modelling of the three-step metabolism of pyrimidine using C-uracil as an in vivo probe. Br J Clin Pharmacol. 2005;60(6):584-93.	05Q3MZ
60	Connolly GP, Duley JA. Uridine and its nucleotides: biological actions, therapeutic potentials. Trends Pharmacol Sci. 1999 May;20:218-25.	05QZJH
61	Boswell-Casteel RC, Hays FA. Equilibrative nucleoside transporters - a review [manuscript]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2017 Jan 2;36(1):7-30.	05R0PD

62	Young JD, Yao SYM, Baldwin JM, Cass CE, Baldwin SA. The human concentrative and equilibrative nucleoside transporter families, SLC28 and SLC29. Mol Aspects Med. 2013;34:529-47.	05R0PT
63	Pastor-Anglada M, Perez-Torras S. Who is who in adenosine transport. Front Pharmacol. 2018 Jun 14;9:627.	05R0PK
64	Zoetis T, Tassinari M, Bagi C, Walthall K, Hurtt ME. Species comparison of postnatal bone growth and development. Birth Defects Research (Part B). 2003;68:86-110.	05NK2R
65	Williams JS, Lujan SA, Kunkel TA. Processing ribonucleotides incorporated during eukaryotic DNA replication. Nat Rev Mol Cell Biol. 2016 Jun;17:350-63.	05JRSC
66	Schroeder JW, Randall JR, Hirst WG, O'Donnell ME, Simmons LA. Mutagenic cost of ribonucleotides in bacterial DNA. PNAS. 2017 Oct 31;114(44):11733-8. Erratum in: PNAS. 2017 Dec 12;114(50):E10848.	05JRRY
67	Gollapudi BB, Lynch AM, Heflich RH, Dertinger SD, Dobrovolsky VN, Froetschl R, et al. The in vivo Pig-a assay: A report of the International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT) Workgroup. Mutat Res. 2015;(783):23-35.	05RB64
68	Zhou S, Hill CS, Sarkar S, Tse LV, Woodburn BMD, Schinazi RF, et al. β-D-N4-hydroxycytidine (NHC) Inhibits SARS-CoV-2 Through Lethal Mutagenesis But Is Also Mutagenic To Mammalian Cells. J Infect Dis. 2021 (Preprint 7-MAY-2021); https://doi.org/10.1093/infdis/jiab247	06CYGC
69	Maida Y, Yasukawa M, Masutomi K. De novo RNA synthesis by RNA-dependent RNA polymerase activity of telomerase reverse transcriptase. Mol Cell Biol. 2016 Apr;36(8):1248-59.	05JPSQ
70	Pinzon N, Bertrand S, Subirana L, Busseau I, Escriva H, Seitz H. Functional lability of RNA-dependent RNA polymerases in animals. PLoS Genet. 2019 Feb 19;15(2):e1007915.	05JPSR
71	Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA. 2021 Feb 16;325(7):632-44.	05R8XX