最新の添付文書を参照のこと。

2023年X月改訂（第5版）
2022年9月改訂（第4版）

貯　　法：室温保存
有効期間：30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	30300AMX00467000
販売開始	2021年12月

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

MSD

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	K 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

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後4日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［2.2、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。
ラットの授乳期にモルヌピラビルを投与したとき、出生児の血漿中に NHC が検出されている。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。

11.1 重大な副作用

アナフィラキシー（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	1%以上2%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、紅斑
過敏症			血管性浮腫

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。加えて、rasH2トランスジェニックマウスを用いた6ヵ月間投与がん原性試験において、発がん性は認められなかった。

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200～1600 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[1)]。

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）

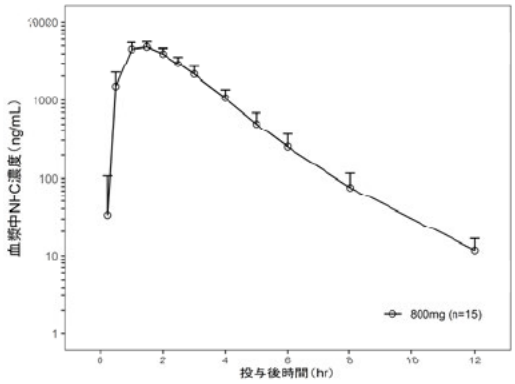


表 1　健康成人にモルヌピラビル 800 mg を単回経口投与した際の NHC の血漿中薬物動態パラメータ

例数	T_{max}† (hr)	C_{max}‡ (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12hr}$‡ (ng·hr/mL)
15	1.50 (1.00-2.00)	5000 (4450-5610)	12100 (11100-13300)

†　中央値（範囲）

‡　幾何平均（95%信頼区間）

(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（1.05）に基づく有効半減期は2.73時間であった[1)]。

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)
13	1.50 (1.00-2.50)	4660 (4130-5260)	12700 (11600-13900)

†　中央値（範囲）

‡　幾何平均（95%信頼区間）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人にモルヌピラビル800 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24%減少し、AUC は両条件下で同程度であった[1)]。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8.0%（57/710例）であり、主な副作用（発現割合1%以上）は、下痢1.7%（12/710例）、悪心1.4%（10/710例）、浮動性めまい1.0%（7/710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[2), 3)]。

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（USA-WA1/2020株）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の変異株である 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系統）、lambda 株（C.37系統）、mu 株（B.1.621系統）並びに omicron 株（B.1.1.529/BA.1、BA.1.1、BA.2及び BA.4系統）に対して抗ウイルス作用を示し、EC_{50}値の範囲は従来株（USA-WA1/2020株）では0.63～2.26 μmol/L、変異株では0.92～5.5 μmol/L であった（Vero E6細胞）。また、NHC は SARS-CoV-2の変異株である omicron 株（B 1 1 529/BA.4及び BA.5系統）に対して抗ウイルス作用を示し、EC_{50}値の範囲は従来株では0.65～0.93 μmol/L、変異株では0.28～0.71 μmol/L であった（Vero E6-TMPRSS2細胞）。

18.3 *In vivo* 抗ウイルス作用

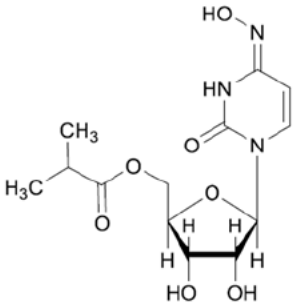
SARS-CoV-2感染マウス、ハムスター及びフェレットモデルを用いてモルヌピラビルの抗ウイルス作用を確認した。マウスでは、モルヌピラビルはウイルスを接種した移植ヒト肺組織での SARS-CoV-2の感染性ウイルス量を減少させた。SARS-CoV-2感染フェレットモデルでは、モルヌピラビルは上気道での SARS-CoV-2の感染性ウイルス量を減少させ、同居させたウイルス非接種薬物非投与動物での感染性ウイルス量（感染フェレットから隔離後4日目）は検出限界未満であった。SARS-CoV-2感染シリアンハムスターモデルでは、モルヌピラビルは肺でのウイルス RNA 及び感染性ウイルス量を減少させた。感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

NHC の存在下で SARS-CoV-2（USA-WA1/2020株）を Vero E6細胞培養系にて30回継代した結果、NHC の EC_{50}値の変化は2倍未満であった。30回継代した SARS-CoV-2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：



21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

40カプセル［瓶、バラ］

23. 主要文献

1) Nakamura K, et al. Clin Transl Sci. 2022; 15: 2697-708.
2) Crotty S, et al. Nat Med. 2000; 6: 1375-9.
3) 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

26.2 プロモーション提携

杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

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。

002試験パート2では、日本人被験者8例が無作為割り付けされ（MOV 800 mg 群：5例、プラセボ群：3例）、そのうち7例が治験薬投与を1回以上受けた（MOV 800 mg 群：5例、プラセボ群：2例）。日本人被験者はパート2の主要な解析である中間解析には含まれていないが、無作為割り付けされた1,433例全例（MOV 800 mg 群：716例、プラセボ群：717例）における補足的な解析には含まれた。日本人被験者数は少なく、その有効性と安全性を全集団と比較することには限界があるが、日本人被験者の結果は全体集団と大きく異ならなかった。なお、第Ⅰ相試験のデータも踏まえた薬物動態については、体重（母集団薬物動態解析で特定された有意な共変量）が近い集団では日本人と非日本人の曝露量の分布は重なっており、非日本人患者集団の曝露範囲に日本人の曝露量が含まれることが示され、有効性及び安全性の結果を裏付けるものであった。

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。ラットの授乳期にモルヌピラビルを投与したとき、出生児の血漿中にNHCが検出されている。ヒト乳汁中への移行の有無及び乳汁産生への影響を直接的に評価したデータはない。	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>11.1 重大な副作用</td><td>過敏症（頻度不明）
血管浮腫、紅斑を含む過敏症状があらわれることがある。</td><td>国内外の製造販売後に、本剤の投与と時間的な関連性のある重篤な過敏症（血管浮腫、紅斑を含む）が報告されているため、設定した。</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用</td><td><table>
<tr><th></th><th>1%以上2%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</td><td>頭痛</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）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（710例）で報告された副作用のうち、発現割合が1%以上（8例以上）の事象をすべて記載した。1%未満の欄には、社内医学専門家により本剤との因果関係が「関連あり」と評価された事象のみを記載した。
なお、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。
頻度不明の欄には、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>

目次

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

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

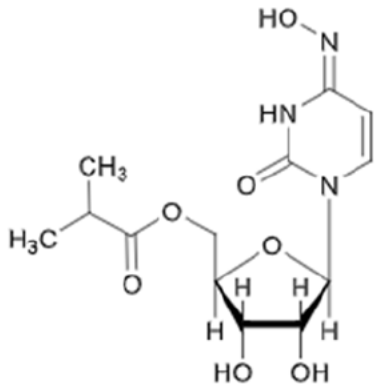
化学名：（日本名）

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。

目次

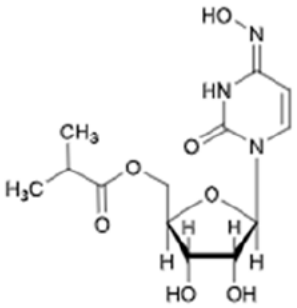
表一覧
1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表一覧

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

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>劇薬</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>副作用発現率
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）：
・　副作用発現割合：57/710例 ＝8.0%
・　主な副作用（臨床検査値異常を含む）
下痢（12例、1.7%）、悪心（10例、1.4%）、浮動性めまい（7例、1.0%）</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>MSD 株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 （国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3	第3部（モジュール3）：品質に関する文書	-				
3.2	データ又は報告書	-				
3.2.S	Drug Substance (モルヌピラビル)	米国本社	海外	社内資料	評価資料	-
3.2.P	Drug Product (ラゲブリオカプセル200mg)	米国本社	海外	社内資料	評価資料	-
3.2.A	Appendices	米国本社	海外	社内資料	評価資料	-
3.2.R	Regional Information	該当資料無し				
3.3	参考文献	該当資料無し				
4	第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書	-				
4.2	試験報告書	-				
4.2.1	薬理試験	-				
4.2.1.1	効力を裏付ける試験	-				
[Ref. 4.2.1.1: PD001]	Defining efficacy and cytotoxicity for SARS-CoV infected human lung cells treated with EIDD-1931.	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[Ref. 4.2.1.1: PD002]	Efficacy of orally administered EIDD-01931 in the intraperitoneal Ebolavirus challenge BALB/c mouse model - Study 3.	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[Ref. 4.2.1.1: PD006]	*In vitro* evaluation of one test compound (EIDD-2801) on human myeloid and erythroid colony forming cell assays.	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[Ref. 4.2.1.1: PD007]	MK-4482: In vitro assessment of antiviral activity of MK-4482 and N-hydroxycytidine in multiple susceptible cell lines.	Merck Research Laboratories、他	海外	社内資料	評価資料	-
[Ref. 4.2.1.1: PD008]	MK-4482: In vitro antiviral activity of N-hydroxycytidine against SARS-CoV-2 and other viruses.	Merck Research Laboratories、他	海外	社内資料	評価資料	-
[Ref. 4.2.1.1: PD009]	*In vitro* cytotoxicity evaluations of compounds MK595 and MK596.	[redacted].	海外	社内資料	評価資料	-
[Ref. 4.2.1.1: PD010]	MK-4482: Evaluation of N-hydroxycytidine antiviral activity against SARS-COV-2 variants in vitro cells.	[redacted]、他	海外	社内資料	評価資料	-
[Ref. 4.2.1.1: PD011]	MK-4482: Evaluation of amino acid substitutions in SARS-CoV-2 NSP12 (polymerase) and NSP14 (exonuclease) on the antiviral activity of N-hydroxycytidine in a replicon model.	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[Ref. 4.2.1.1: PD012]	MK-4482: In vitro evaluation of NHC uptake by cell lines, by human, dog, and rat peripheral blood mononuclear cells, and in human bronchial epithelial cell (HBEC) air-liquid interface (ALI) cultures.	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[Ref. 4.2.1.1: PD014]	MK-4482: Evaluation of N-hydroxycytidine antiviral activity against SARS-CoV-2 variants lambda and mu in Vero cells.	Merck Research Laboratories、他	海外	社内資料	評価資料	-
[Ref. 4.2.1.1: PD015]	MK-4482: Evaluation of N-hydroxycytidine antiviral activity against the SARS-CoV-2 omicron variant in Vero cells.	Merck Research Laboratories、他	海外	社内資料	評価資料	-
4.2.1.2	副次的薬理試験	-				

[Ref. 4.2.1.2: PD003]	[redacted] data report.	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[Ref. 4.2.1.2: PD004]	MK-4482: Assessment of the off-target activity of MK-4482 and N-hydroxycytidine in a panel of enzyme, radioligand binding, and functional assays.	[redacted]、他	海外	社内資料	評価資料	-
[Ref. 4.2.1.2: PD013]	MK-4482: Determination of the effect of N-hydroxycytidine triphosphate on the activity of human DNA polymerases alpha, beta, and gamma.	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
4.2.1.3	安全性薬理試験	-				
[Ref. 4.2.1.3: TT[redacted]7812]	Neuropharmacological Profile (NPP) of Orally Administered EIDD-2801 in Rats	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[Ref. 4.2.1.3: TT[redacted]7807]	Effect of EIDD-2801 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[Ref. 4.2.1.3: TT[redacted]9400]	Effect of MK-4482 N-Hydroxy Cytidine on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[Ref. 4.2.1.3: TT[redacted]7811]	Evaluation of Cardiovascular Function Following Oral Administration of EIDD-2801 in Conscious Telemetered Beagle Dogs	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[Ref. 4.2.1.3: TT[redacted]5603]	MK-4482: Oral Cardiovascular Telemetry Study in Beagle Dogs	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[Ref. 4.2.1.3: TT[redacted]7813]	Pulmonary Assessment of Orally Administered EIDD-2801 in the Conscious Rat	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験	-				
[Ref. 4.2.1.4: PD005]	MK-4482: In vitro assessment of antiviral activity of N-hydroxycytidine and the impact of two-drug combinations.	Merck Research Laboratories、他	海外	社内資料	評価資料	-
4.2.2	薬物動態試験	-				
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書	-				
[Ref. 4.2.2.1: 05JRCV]	Quantification of EIDD-2801, EIDD-1931, EIDD-2781, and EIDD-2061 in Tissue Culture and Primary Cells by LCMS-MS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.1: 05MP9W]	Determination of EIDD-02216, its metabolites (EIDD-02480, EIDD-02481) and anabolites (EIDD-02508, EIDD-02507, and EIDD-02529) in Astrocyte extracts by LC-MS/MS (QTRAP 5500)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.1: 05JRD9]	Quantification of EIDD-2801 and EIDD-1931 in Animal Plasma by LCMS-MS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.1: 05MQGW]	Determination of EIDD-02216, its metabolites (EIDD-02480, EIDD-02481) and anabolites (EIDD-02508, EIDD-02507, and EIDD-02529) in Hepatocyte extracts by LC-MS/MS (QTRAP 5500)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-

[Ref. 4.2.2.1: 05K65T]	Bioanalytical Method Validation Report for the Quantification of EIDD-1931, and EIDD-2801 in Potassium Oxalate/Sodium Fluoride Acetonitrile Treated Rat Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.1: 05K663]	Bioanalytical Method Validation Report for the Quantification of EIDD-1931, and EIDD-2801 in Potassium Oxalate/Sodium Fluoride Acetonitrile Treated Dog Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.1: 05PJ69]	Bioanalytical Method Validation Report for the Quantification of MK-4482, and [redacted] in NaF/KOx Rat Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.1: 05PJ7C]	Bioanalytical Method Validation Report for the Quantification of MK-4482, and [redacted] in NaF/KOx Rabbit Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.1: 05QXHM]	Bioanalytical Method Validation Report for the Quantification of MK-4482,and [redacted] in NaF/KOx Mouse Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.1: 06FDQD]	Bioanalytical Method Validation Report for the Qantification of [redacted] (MK-4482 N-Hydroxy Cytidine) in K2EDTA Mouse Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.1: 07WLRL]	Bioanalytical Method Validaiton Report for the Quantification of MK-4482, and [redacted] in NaF/KOx Dog Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.1: 07WLX8]	Bioanalytical Method Validaiton Report for the Quantification of EIDD-1931, and EIDD-2801 in Potassium Oxalate/Sodium Floride Acetonitrile Treated Dog Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.1: 07WLY4]	Bioanalytical Method Validaiton Report Addendum for the Quantification of MK-4482, and [redacted] in NaF/KOx Rat Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.1: 07WLY6]	Bioanalytical Method Validaiton Report Addendum for the Quantification of MK-4482, and [redacted] in NAF/KOX Rabbit Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.2.2	吸収	-				
[Ref. 4.2.2.2: PK001]	Pharmacokinetics and Tissue Distribution of EIDD-2801 in Mice	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.2: PK002]	Pharmacokinetics and Tissue Distribution of EIDD-2774, EIDD-2776, EIDD-2800, EIDD-2801 and EIDD-2841 in Mice	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.2: PK003]	Pharmacokinetics of EIDD-1931 and EIDD-2801 in Rats	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.2: PK004]	Pharmacokinetics of EIDD-2801 in Dogs after Oral Dosing	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.2: PK005]	Pharmacokinetics of EIDD-1931, EIDD-2801, and EIDD-2800 in Dogs	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.2: PK006]	Pharmacokinetics of EIDD-2801 in Cynomolgus Macaques after Oral and Intravenous Dosing	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-

[Ref. 4.2.2.2: PK007]	Pharmacokinetics of EIDD-1931, EIDD-2776, EIDD-2800, EIDD-2801 and EIDD-2898 in Cynomolgus Macaques	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.2: PK008]	Plasma Levels and Tissue Distribution of EIDD-2801 and its Metabolites in Ferrets 4 hours after a Single PO dose of EIDD-2801 at 20 mg/kg	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.2: PK009]	Plasma Concentrations of EIDD-2801 and EIDD-1931 in Influenza A virus infected Ferrets 8 hours after the 6th BID PO dose of EIDD-2801 at 21 mg/kg, 7 mg/kg, 2.3 mg/kg, and 0.8 mg/kg	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.2: PK010]	Permeability Transporter assessment of EIDD-2801 and EIDD-1931 in Human Caco-2 Cells	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.2: PK081]	Pharmacokinetics of MK-4482 and NHC in Sprague Dawley Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.2.3	分布	-				
[Ref. 4.2.2.3: PK011]	Determination of EIDD-1931 Binding to Proteins in CD-1 Mouse, Sprague-Dawley Rat, Beagle Dog, Cynomolgus Monkey, and Human Plasma (K2EDTA), Human Alpha1-Acid Glycoprotein and Human Serum Albumin Using a Rapid Equilibrium Dialysis Method	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.3: PK012]	Tissue Distribution of EIDD-2801 and its Metabolites in Rats after Oral Dosing with EIDD-2801	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.3: PK013]	Tissue Distribution of EIDD-2801 in Cynomolgus Macaques after Intravenous Dosing	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.3: PK014]	Accumulation of EIDD-1931 and EIDD-2061 in Ferret Tissues after a Single PO dose with EIDD-2801 at 128 mg/kg	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.3: PK066]	Tissue Distribution of EIDD-2801 in Dogs after Multiple oral daily doses at 100, 300, and 1000 mg/kg dose levels	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.3: PK067]	Tissue Distribution of EIDD-2801 in Rats after Single and Multiple oral daily doses at 200, 700, and 2000 mg/kg dose levels	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.3: PK068]	Tissue Distribution of EIDD-2801 and its Metabolites in Dogs after Oral Dosing with EIDD-2801	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.3: PK073]	Accumulation of EIDD-2801 and its Metabolites in Rat Bone Marrow after a Single Dose with EIDD at 50, 150 or 500 mg/kg	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.2.4	代謝	-				
[Ref. 4.2.2.4: PK015]	Stability of EIDD-01931 in Human, Rat and Dog Plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-

[Ref. 4.2.2.4: PK016]	Metabolic Stability of EIDD-01931 in Human Liver S9 Fraction	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK017]	Metabolic Stability of EIDD-01931 in Rat Liver S9 Fraction	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK018]	Metabolic Stability of EIDD-01931 in Dog Liver S9 Fraction	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK019]	Metabolic Stability of EIDD-01931 in Human Liver Microsomes	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK020]	Metabolic Stability of EIDD-01931 in Rat Liver Microsomes	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK021]	Metabolic Stability of EIDD-01931 in Mouse Liver Microsomes	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK022]	Metabolic Stability of EIDD-01931 in Monkey Liver Microsomes	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK023]	Metabolic Stability of EIDD-01931 in Monkey Liver S9 Fraction	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK024]	Stability of EIDD-01931 in Monkey Plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK025]	Metabolism of EIDD-01931 by Primary Human Hepatocytes: Accumulation of the Nucleoside, EIDD-01931, and its 5'-Triphosphate Metabolite, EIDD-02061	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK026]	Metabolism of EIDD-01931 by Primary Mouse Hepatocytes: Accumulation of the Nucleoside, EIDD-01931, and its 5'-Triphosphate Metabolite, EIDD-02061	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK027]	Metabolism of EIDD-01931 by Primary Monkey Hepatocytes: Accumulation of the Nucleoside, EIDD-01931, and its 5'-Triphosphate Metabolite, EIDD-02061	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK028]	Stability of EIDD-02216 in Human Whole Blood	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK029]	Stability of EIDD-02216 in Mouse Whole Blood	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK030]	Stability of EIDD-02216 in Human, Mouse and Monkey Intestinal Microsomes	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-

[Ref. 4.2.2.4: PK031]	Species Comparison on Plasma Stability of EIDD-02207, EIDD-02774, EIDD-02800, EIDD-02801, EIDD-02839 and EIDD-02841	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK032]	Species Comparison on Liver Microsomes Stability of EIDD-02207, EIDD-02774, EIDD-02800, EIDD-02801, EIDD-02839 and EIDD-02841	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK033]	Stability of EIDD-02800, EIDD-02801 and EIDD-02807 in Simulated Gastric and Simulated Intestinal Fluids	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK034]	Stability of EIDD-02216 in Monkey Whole Blood	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK035]	Stability of EIDD-2801 in PBS Containing FBS	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK036]	Stability of EIDD-2801 in Rat and Dog Plasmas	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK037]	Stability of EIDD-2801 in Rat and Dog Liver Microsomes	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK038]	Analysis of EIDD-02216 and its Metabolites in Primary Mouse Hepatocyte Extract: Wash-out Phase	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK039]	Analysis of EIDD-02216 and its Metabolites in Primary Mouse Hepatocyte Extract: Accumulation Phase	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK040]	Analysis of EIDD-02216 and its Metabolites in Primary Monkey Hepatocyte Extract: Wash-out Phase	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK041]	Analysis of EIDD-02216 and its Metabolites in Primary Monkey Hepatocyte Extract: Accumulation Phase	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK042]	Analysis of EIDD-02216 and its Metabolites in Primary Human Hepatocyte Extract: Wash-out Phase	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK043]	Analysis of EIDD-02216 and its Metabolites in Primary Human Hepatocyte Extract: Accumulation Phase	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK044]	Analysis of EIDD-02216 and its Metabolites in Normal Human Astrocytes Extract: Wash-out Phase	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK045]	Analysis of EIDD-02216 and its Metabolites in Normal Human Astrocytes Extract: Accumulation phase	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-

[Ref. 4.2.2.4: PK046]	Accumulation of EIDD-1931 and its Metabolites in Extract of BAES-2B Cells Treated with 20 μM of EIDD-1931	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK047]	Accumulation of EIDD-1931 and its Metabolites in Extract of Human Primary Tracheal cells Treated with 20 μM of EIDD-1931	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK048]	Accumulation of EIDD-1931 and its Metabolites in Extract of Primary Bronchial/Tracheal Epithelial Cells Treated with 20 μM of EIDD-1931	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK049]	Washout of EIDD-1931 and its Metabolites in Extracts of Primary Tracheal/Bronchial Human Epithelial Cells Following 24 Hour Treatment with 20 μM of EIDD-1931	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK050]	Accumulation of EIDD-2801 and its Metabolites in Extract of Primary HepG2 cells Treated with 20 μM of EIDD-2801	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK051]	Accumulation of EIDD-1931 and its Metabolites in Extract of Primary HepG2 cells Treated with 20 μM of EIDD-1931	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK052]	Accumulation of EIDD-2801 and its Metabolites in Extract of CEM cells Treated with 20 μM of EIDD-2801	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK053]	Accumulation of EIDD-2801 and its Metabolites in Extract of Huh7 cells Treated with 20 μM of EIDD-2801	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK054]	Accumulation of EIDD-1931 and its Metabolites in Extract of Huh7 cells Treated with 20 μM of EIDD-1931	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK055]	Analysis of EIDD-1931 and its Metabolites in PC-3 cells treated with EIDD-1931 at 10 μM	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK056]	Accumulation of EIDD-1931 and EIDD-2061 in A549 Cells incubated with EIDD-1931 at 1, 10, and 100 μM	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK057]	Accumulation of EIDD-1931 and EIDD-2061 in Vero Cells Incubated with EIDD-1931 at 1, 10, and 100 μM	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK058]	Accumulation of EIDD-1931 and EIDD-2061 in CEM Cells Incubated with EIDD-1931 at 1, 10, and 100 μM	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK082]	In Vitro Metabolism of MK-4482 in Hepatocytes from Rat, Dog, Monkey, and Human	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK085]	In Vitro Metabolism and Reaction Phenotyping of MK-4482	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.4: PK086]	Identification of Metabolites in Human Urine Following Oral Administration of MK-4482 at 100 mg BID or 800 mg BID	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-

[Ref. 4.2.2.4: PK087]	Identification of Metabolites in Human Plasma Following Multiple Oral Administration of MK-4482 at 400 mg or 800 mg BID on Day 1 and 11	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.2.5	排泄	-				
[Ref. 4.2.2.5: PK083]	In Vivo Excretion and Metabolism of MK-4482 in Rats and Dogs	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）	-				
[Ref. 4.2.2.6: PK063]	In Vitro Evaluation of MK-4482 and N-hydroxycytidine (NHC) as Substrates of CNT1, CNT2, CNT3, ENT1, ENT2, BCRP and MDR1 P-Glycoprotein Transporters	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.6: PK064]	Evaluation of MK-4482 and N-hydroxycytidine (NHC) as Inhibitors of Human OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K, MDR1 P-gp, BCRP, and MRP2 In Vitro	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.6: PK065]	Determination of CYP450 Induction by EIDD-2801 using Human Hepatocytes	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.6: PK071]	Evaluation of induction potential of cytochrome P450 isoforms by MK-4482 in cryopreserved human hepatocytes	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.6: PK072]	Evaluation of induction potential of cryochrome P450 isoforms by NHC cryopreserved human hepatocytes	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.6: PK079]	Evaluation of MK-4482 and NHC as a Time-dependent Inhibitor of Eight Cytochrome P450 Activities in Pooled Human Liver Microsomes	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.6: PK080]	Evaluation of MK-4482 and NHC as a Reversible Inhibitors of Eight Cytochrome P450 Activities in Pooled Human Liver Microsomes	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.6: PK084]	Evaluation of Apparent Permeability of MK-4482 and N-Hydroxycytidine (NHC) in LLC-PK1 Cells	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.6: PK088]	Evaluation of MK-4482 as a Reversible Inhibitor of Eight Cytochrome P450 Activities in Pooled Human Liver Microsomes	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.2.6: PK089]	Evaluation of NHC as a Reversible Inhibitor of Eight Cytochrome P450 Activities in Pooled Human Liver Microsomes	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.2.7	その他の薬物動態試験	該当資料無し				
4.2.3	毒性試験	-				
4.2.3.1	単回投与毒性試験	該当資料無し				
4.2.3.2	反復投与毒性試験	-				
[Ref. 4.2.3.2: TT[redacted]7850]	EIDD-1931: A Dose Range-Finding Toxicity Study in Mice	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.3.2: TT[redacted]9037]	MK-4482: A 28-Day Study in Wild Type CByB6F1 Tg(HRAS)2Jic Mice	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.3.2: TT[redacted]7825]	Single-Dose Oral Maximum-Tolerated-Dose Followed by a Seven-Day Repeat Dose Range-Finding Study of EIDD-2801 in Rats	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.3.2: TT[redacted]7814]	28-Day Oral GLP Toxicity and Toxicokinetic Study of EIDD-2801 in Sprague Dawley Rats with a 14-Day Recovery Period	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[Ref. 4.2.3.2: TT[redacted]1014]	MK-4482: Three-Month Oral Toxicity Study in Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-

[Ref. 4.2.3.2: TI[redacted]7826]	Single-Dose Oral Maximum-Tolerated-Dose Followed by a Seven-Day Repeat Dose Range-Finding Study of EIDD-2801 in Dogs	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.3.2: TI[redacted]7815]	28-Day Oral GLP Toxicity and Toxicokinetic Study of EIDD-2801 in Beagle Dogs with a 28-Day Recovery Period	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
4.2.3.3	遺伝毒性試験	-				
4.2.3.3.1	In Vitro試験	-				
[Ref. 4.2.3.3.1: TI[redacted]7851]	EIDD-1931: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.3.3.1: TI[redacted]7810]	EIDD-2801: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[Ref. 4.2.3.3.1: TI[redacted]7806]	EIDD-2801: In Vitro Micronucleus Assay in TK6 Cells	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
4.2.3.3.2	In Vivo試験	-				
[Ref. 4.2.3.3.2: TI[redacted]7816]	An In Vivo Micronucleus Assay of EIDD-2801 by Oral Gavage in Sprague Dawley Rats	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[Ref. 4.2.3.3.2: TI[redacted]7808]	EIDD-2801: In Vivo Mammalian Peripheral Blood Erythrocyte Pig-a Mutation Assay in Rat	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[Ref. 4.2.3.3.2: TI[redacted]9025]	MK-4482: In Vivo Mutation Assay at the cII Locus in Big Blue® Transgenic F344 Rats	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
4.2.3.4	がん原性試験	-				
4.2.3.4.1	長期がん原性試験	該当資料無し				
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験	該当資料無し				
4.2.3.4.3	その他の試験	該当資料無し				
4.2.3.5	生殖発生毒性試験	-				
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	-				
[Ref. 4.2.3.5.1: TI[redacted]9000]	MK-4482: A Fertility Study by Oral Gavage Administration in the Female Rat	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
[Ref. 4.2.3.5.1: TI[redacted]9012]	MK-4482: A Fertility Study by Oral Gavage Administration in Male Rats	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験	-				
[Ref. 4.2.3.5.2: TI[redacted]7054]	MK-4482: Preliminary Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.3.5.2: TI[redacted]7000]	MK-4482: Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[Ref. 4.2.3.5.2: TI[redacted]7064]	MK-4482: Preliminary Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rabbits	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.3.5.2: TI[redacted]7010]	MK-4482: Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rabbits	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	-				
[Ref. 4.2.3.5.3: TI[redacted]9010]	MK-4482: A Pre- and Postnatal Development Study by Oral (Gavage) in Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	-

4.2.3.5.4	新生児を用いた試験	該当資料無し				
4.2.3.6	局所刺激性試験	-				
[Ref. 4.2.3.6: TT[redacted] 7801]	Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) Test of [redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.3.6: TT[redacted] 7802]	[redacted]: MatTek EpiDerm™ MTT Viability Assay	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.3.7	その他の毒性試験	-				
4.2.3.7.1	抗原性試験	該当資料無し				
4.2.3.7.2	免疫毒性試験	-				
[Ref. 4.2.3.7.2: TT[redacted] 7803]	[redacted]: Local Lymph Node Assay in Mice (LLNA)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験	該当資料無し				
4.2.3.7.4	依存性試験	該当資料無し				
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験	該当資料無し				
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験	-				
[Ref. 4.2.3.7.6: TT[redacted] 8030]	[redacted]: Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.3.7.6: TT[redacted] 8031]	[redacted]: Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
4.2.3.7.7	その他の試験	-				
[Ref. 4.2.3.7.7: TT[redacted] 7814]	Photoreactivity Assessment of MK-4482 ([redacted]) and Its Active Metabolite, N-hydroxycytidine, NHC ([redacted])	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.3.7.7: TT[redacted] 9011]	MK-4482: A 7-Day Oral Gavage Toxicokinetic Study in Wild Type CByB6F1 Tg(HRAS)2Jic Mice	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.3.7.7: TT[redacted] 1015]	MK-4482: Exploratory 5-Day Oral Toxicokinetic Study in Sprague Dawley and Fischer 344 Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.3.7.7: TT[redacted] 7043]	MK-4482: Exploratory Oral 14-Day Tolerability and Toxicokinetic Study in Nonpregnant Rabbits	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.3.7.7: TT[redacted] 1005]	MK-4482: Exploratory 16-Day Oral Toxicokinetic Study in Dogs	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.3.7.7: TT[redacted] 9027]	A 7-Day In Vivo Mammalian Dose Range Finder Assay in Fischer 344 Male Rats with MK-4482	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.3.7.7: TT[redacted] 9047]	MK-4482: In Vivo Mutation Assay at the cII Locus in Big Blue® Transgenic F344 Rats (In-Life Only)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
[Ref. 4.2.3.7.7: TT[redacted] 7817]	7-Day Repeat-Dose Tolerability of EIDD-2801 Following Oral Doses to Rhesus Monkeys	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	-
4.3	参考文献	-				
[Ref. 4.3: 05JF05]	Small-molecule antiviral β-D-N^4-hydroxycytidine inhibits a proofreading-intact coronavirus with a high genetic barrier to resistance.	Agostini ML, Pruijssers AJ, Chappell JD, et al.	-	J Virol. 2019; 93: e01348-19.	-	-
[Ref. 4.3: 05JF06]	Site-directed mutagenesis: generation of an extracistronic mutation in bacteriophage Qβ RNA.	Flavell RA, Sabo DL, Bandle EF, et al.	-	J Mol Biol. 1974; 89: 255-72.	-	-

[Ref. 4.3: 05JF07]	Metabolism of the anti-hepatitis C virus nucleoside β-D-N^4-hydroxycytidine in different liver cells.	Hernandez-Santiago BI, Beltran T, Stuyver L, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48: 4636-42.	-	-
[Ref. 4.3: 05JF08]	Mutations based on viral decay acceleration in the HIV-1 genomes of a clinical population treated with the mutagenic nucleoside KP1461.	Mullins JI, Heath L, Hughes JP, et al.	-	Retrovirology. 2011; 8: P84.	-	-
[Ref. 4.3: 05JF09]	Quantitative efficacy paradigms of the influenza clinical drug candidate EIDD-2801 in the ferret model.	Toots M, Yoon JJ, Hart M, et al.	-	Transl Res. 2020; 218: 16-28.	-	-
[Ref. 4.3: 05JF0B]	Analysis of the potential for N^4-hydroxycytidine to inhibit mitochondrial replication and function.	Sticher ZM, Lu G, Mitchell DG, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2020; 64: e01719-19.	-	-
[Ref. 4.3: 05JF0D]	Characterization of orally efficacious influenza drug with high resistance barrier in ferrets and human airway epithelia.	Toots M, Yoon JJ, Cox RM, et al.	-	Sci Transl Med. 2019; 11: eaax5866.	-	-
[Ref. 4.3: 05JF0F]	β-D-N^4-hydroxycytidine is a potent anti-alphavirus compound that induces a high level of mutations in the viral genome.	Urakova N, Kuznetsova V, Crossman DK, et al.	-	J Virol. 2018; 92: e01965-17.	-	-
[Ref. 4.3: 05JF0G]	Orally efficacious broad-spectrum ribonucleoside analog inhibitor of influenza and respiratory syncytal viruses.	Yoon JJ, Toots M, Lee S, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2018; 62: e00766-18.	-	-
[Ref. 4.3: 05JM4T]	The prophylactic and therapeutic activity of a broadly active ribonucleoside analog in a murine model of intranasal venezuelan equine encephalitis virus infection.	Painter GR, Bowen RA, Bluemling GR, et al.	-	Antiviral Res. 2019; 171: 104597.	-	-
[Ref. 4.3: 05JRQN]	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.	-	-
[Ref. 4.3: 05JSVX]	Coronavirus disease (COVID-19): situation report - 171.	World Health Organization.	-	Geneva (Switzerland): World Health Organization (WHO); 2020. 18 p.	-	-
[Ref. 4.3: 05K5RM]	Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease.	Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al.	-	mBio. 2018; 9: e00221-18.	-	-
[Ref. 4.3: 05K8L0]	An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice.	Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, et al.	-	Sci Transl Med. 2020; 12, eabb5883.	-	-
[Ref. 4.3: 05NRF7]	Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets.	Cox RM, Wolf JD, Plemper RK.	-	Nat Microbiol. 2021; 6: 11-18.	-	-
[Ref. 4.3: 05R3LW]	Orally delivered MK-4482 inhibits SARS-CoV-2 replication in the Syrian hamster model.	Rosenke K, Hansen F, Schwarz B, et al.	-	Res Sq. 2020;rs.3.rs-86289.	-	-
[Ref. 4.3: 05R3M7]	*In vitro* evaluation of remdesivir resistance reveals genome plasticity of SARS-CoV-2.	Szemiel AM, Merits A, Orton RJ, et al.	-	bioRxiv 2021.02.01.429199.	-	-

[Ref. 4.3: 05R3M8]	SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801.	Wahl A, Gralinski LE, Johnson CE et al.	-	Nature. 2021; 591: 451-7.	-	-
[Ref. 4.3: 06CK43]	Identification of a new ribonucleoside inhibitor of Ebola virus replication.	Reynard O, Nguyen XN, Alazard-Dany N, et al.	-	Viruses. 2015; 7:6 233-40. Erratum in: Viruses. 2016; 8: 137.	-	-
[Ref. 4.3: 06FDKT]	Generation of SARS-CoV-2 reporter replicon for high-throughput antiviral screening and testing.	He X, Quan S, Xu M, et al.	-	PNAS. 2021; 118: e2025866118.	-	-
[Ref. 4.3: 06FGX5]	Molnupiravir inhibits the replication of the emerging SARS-CoV-2 variants of concern (VoCs) in a hamster infection model.	Abdelnabi R, Foo CS, De Jonghe S, et al.	-	J Infect Dis. 2021; 224: 749-53.	-	-
[Ref. 4.3: 06FP3F]	Remdesivir failure with SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA-polymerase mutation in a B-cell immunodeficient patient with protracted Covid-19.	Martinot M, Jary A, Fafi-Kremer S, et al.	-	Clin Infect Dis. 2020; ciaa1474.	-	-
[Ref. 4.3: 06FR0T]	[redacted] data for N-hydroxycytidine (EIDD-1931).	[redacted]	-	未公表	-	-
[Ref. 4.3: 06FRN8]	Lead compounds for the development of SARS-CoV-2 3CL protease inhibitors.	Iketani S, Forouhar F, Liu H, et al.	-	Nat Commun. 2021; 12: 2016.	-	-
[Ref. 4.3: 06FRNB]	Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike.	Liu L, Wang P, Nair MS, et al.	-	Nature. 2020; 584: 450-6.	-	-
[Ref. 4.3: 06G338]	Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis.	Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, et al.	-	Nat Struct Mol Biol. 2021 Aug 11.	-	-
[Ref. 4.3: 06G33J]	Molnupiravir promotes SARS-CoV-2 mutagenesis via the RNA template.	Gordon CJ, Tchesnokov EP, Schinazi RF, et al.	-	J Biol Chem. 2021; 297: 100770.	-	-
[Ref. 4.3: 07YGG0]	Efficacy of antiviral drugs against the omicron variant of SARS-CoV-2.	Dabrowska A, Szczepanski A, Botwina P, et al.	-	bioRxiv. 2021.12.21.473268.	-	-
[Ref. 4.3: 07YJSK]	Nirmatrelvir, molnupiravir, and remdesivir maintain potent *in vitro* activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant.	Rosales R, McGovern BL, M. Rodriguez L, et al.	-	bioRxiv. 2022.01.17.476685.	-	-
[Ref. 4.3: 07YKW6]	SARS-CoV-2 Omicron variant is highly sensitive to molnupiravir, nirmatrelvir, and the combination.	Li P, Wang Y, Lavrijsen M, et al.	-	Cell Res. 2022. doi: 10.1038/s41422-022-00618-w.	-	-
[Ref. 4.3: 07YNFR]	Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern.	Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, et al.	-	Antiviral Res. 2022; 198: 105252.	-	-

[Ref. 4.3: 07YNGB]	Reduced interferon antagonism but similar drug sensitivity in Omicron variant compared to Delta variant of SARS-CoV-2 isolates.	Bojkova D, Widera M, Ciesek S, et al.	-	Cell Res. 2022: 1–3. doi: 10.1038/s41422-022-00619-9.	-	-
[Ref. 4.3: 07YNH8]	Efficacy of antibodies and antiviral drugs against Covid-19 Omicron variant.	Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, et al.	-	N Engl J Med. 2022. doi: 10.1056/NEJMc2119407.	-	-
[Ref. 4.3: 05Q3MZ]	Physiologically based pharmacokinetic modelling of the three-step metabolism of pyrimidine using ^{13}C-uracil as an in vivo probe	Ito S, Kawamura T, Inada M, et al	-	Br J Clin Pharmacol. 2005;60:584-93.	-	-
[Ref. 4.3: 05QZJH]	Uridine and its nucleotides: biological actions, therapeutic potentials	Connolly GP, Duley JA	-	Trends Pharmacol Sci. 1999;20:218-25.	-	-
[Ref. 4.3: 05R0PD]	Equilibrative nucleoside transporters - a review	Boswell-Casteel RC, Hays FA	-	Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2017;36:7-30.	-	-
[Ref. 4.3: 05R0PK]	Who is who in adenosine transport	Pastor-Anglada M, Perez-Torras S	-	Front Pharmacol. 2018;9:Article 627.	-	-
[Ref. 4.3: 05R0PT]	The human concentrative and equilibrative nucleoside transporter families, SLC28 and SLC29	Young JD, Yao SYM, Baldwin JM,et al	-	Mol Aspects Med. 2013;34:529-47.	-	-
[Ref. 4.3: 05GX6H]	Bioanalytical Method Validation	Food and Drug Administration	-	Guidance for Industry. May, 2018.	-	-
[Ref. 4.3: 06CBPM]	The mitochondrial Amidoxime Reducing Component (mARC) is involved in detoxification of N-hydroxylated base analogues.	Krompholz N, Krischkowski C, Reichmann D, et al.	-	Chem Res Toxicol. 2012; 25:2443-50.	-	-
[Ref. 4.3: 07WZTW]	Remdesivir and EIDD-1931 interact with human equilibrative nucleoside transporters 1 and 2: implications for reaching SARS-CoV-2 viral sanctuary sites	Miller SR, McGrath ME, Zorn KM, et al.	-	Mol Pharmacol. 2021 (Fast Forward. Published).	-	-
[Ref. 4.3: 05NK2R]	Species comparison of postnatal bone growth and development	Zoetis T, Tassinari MS, Bagi C, et al.	-	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2003;68:86-110.	-	-
[Ref. 4.3: 05JRSC]	Processing ribonucleotides incorporated during eukaryotic DNA replication	Williams JS, Lujan SA, Kunkel TA.	-	Nat Rev Mol Cell Biol. 2016;17:350-63.	-	-
[Ref. 4.3: 05JRRY]	Mutagenic cost of ribonucleotides in bacterial DNA	Schroeder JW, Randall JR, Hirst WG, et al.	-	Proc Natl Acad Sci U S A. 2017;114:11733-8.	-	-
[Ref. 4.3: 05RB64]	The in vivo Pig-a assay: A report of the International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT) Workgroup	Gollapudi BB, Lynch AM, Heflich RH, et al.	-	Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2015;783:23-35.	-	-
[Ref. 4.3: 06FT2G]	Mutagenicity testing for chemical risk assessment: update of the WHO/IPCS Harmonized Scheme	Eastmond DA, Hartwig A, Anderson D, et al.	-	Mutagenesis. 2009;24:341-9.	-	-

[Ref. 4.3: 05R8C8]	Induction of gene mutations by 5-(2-chloroethyl)-2'-deoxyuridine (CEDU), an antiviral pyrimidine nucleoside analogue	Suter W, Plappert-Helbig U, Glowienke S, et al.	-	Mutat Res. 2004;568:195-209.	-	-
[Ref. 4.3: 05R7QV]	Induction of in vivo Pig-a gene mutation but not micronuclei by 5-(2-chloroethyl)-2'-deoxyuridine, an antiviral pyrimidine nucleoside analogue	Elhajouji A, Vaskova D, Downing R, et al.	-	Mutagenesis. 2018;33:343-50.	-	-
[Ref. 4.3: 07WXW2]	The in vivo erythrocyte Pig-a gene mutation assay. Part 1: Detailed review paper and performance assessment. 20 May 2019	Heflich RH, Dertinger SD, Dobrovolsky VN, et al. for the Organisation for Economic Cooperation and Development Working Group of the National Coordinators of the Test Guidelines Programme	-	-	-	-
[Ref. 4.3: 07WXX2]	The in vivo erythrocyte Pig-a gene mutation assay. Part 2: Validation report. 16 July 2020	Heflich RH, Dertinger SD, Kimoto T for the Organisation for Economic Cooperation and Development Working Group of the National Coordinators of the Test Guidelines Programme	-	-	-	-
[Ref. 4.3: 07WXW5]	OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Transgenic Rodent Somatic and Germ Cell Gene Mutation Assays - Test Guideline No. 488, 26 June 2020	Organisation for Economic Cooperation and Development	-	-	-	-
[Ref. 4.3: 07ZMDH]	β-D-N^4-hydroxycytidine inhibits SARS-CoV-2 through lethal mutagenesis but is also mutagenic to mammalian cells	Zhou S, Hill CS, Sarkar S, et al.	-	J Infect Dis. 2021;224:415-9.	-	-
[Ref. 4.3: 07WZ24]	A novel pathway for transversion mutation induced by dCTP misincorporation in a mutator strain of CHO cells	Phear G, Meuth M.	-	Mol Cell Biol. 1989;9:1810-2.	-	-

[Ref. 4.3: 07XDNW]	Interpreting stress responses during routine toxicity studies: a review of the biology, impact, and assessment	Everds NE, Snyder PW, Bailey KL, et al.	-	Toxicol Pathol. 2013;41:560-614.	-	-
5	第5部（モジュール5）：臨床試験報告書	-				
5.2	全臨床試験一覧表	-				
5.3	臨床試験報告書	-				
5.3.1	生物薬剤学試験報告書	-				
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書	該当資料無し				
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書	該当資料無し				
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書	-				
[Ref. 5.3.1.3: 06G53Q]	Biopharmaceutics Modeling and Simulation Report	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無し
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書	-				
[Ref. 5.3.1.4: 07Y6BJ]	Validation of a Method for the Determination of N-hydroxycytidine (NHC) in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無し
[Ref. 5.3.1.4: 06G3JR]	Validation for the Determination of EIDD-2801 and EIDD-1931 in Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無し
[Ref. 5.3.1.4: 05PL3C]	Cross Validation between [redacted] of a Bioanalytical Method for the Determination of EIDD-2801 and EIDD-1931 in Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無し
[Ref. 5.3.1.4: 05Q2TM]	Quantification of Beta-D-N4-hydroxycytidine (NHC or EIDD-1931) and Beta-D-N4-hydroxycytidine-triphosphate (NHCtp or EIDD-2061) in Human Peripheral Blood Mononuclear Cell Lysate via Combined Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometric (LC-MS/MS) Analysis	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無し
[Ref. 5.3.1.4: 06G3JB]	Validation for the Determination of EIDD-2801 and EIDD-1931 in Human Urine using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無し
[Ref. 5.3.1.4: 05PL2T]	Cross Validation between [redacted] of a Bioanalytical Method for the Determination of EIDD-2801 and EIDD-1931 in Human Urine using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無し
[Ref. 5.3.1.4: 07X6DZ]	Validation of a Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection and Automated Extraction for the Determination of N-hydroxy Cytidine Tri Phosphate (5 to 2000 ng/mL) in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) (Sodium Heparin)	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無し
[Ref. 5.3.1.4: 07YFGY]	Evaluation of Short Term and Long Term Matrix Stability of EIDD-2801 and EIDD-1931 in Human Whole Blood and Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無し
[Ref. 5.3.1.4: 07Y56R]	Determination of NHC in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection for Sponsor Reference Number MK-4482-001	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無し
[Ref. 5.3.1.4: 07Y9PH]	Determination of N-hydroxycytidine (NHC) in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection for Sponsor Reference Number MK-4482-002	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無し

[Ref. 5.3.1.4: 06FFKH]	The Determination of B-D-N4-hydroxycytidine-triphosphate in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells by UPLC with MS/MS Detection in Support of MK-4482-001 and MK-4482-002	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無し
[Ref. 5.3.1.4: 05R9QF]	EIDD-2801-1001-UK Exploratory Bioanalytical Report	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無し
[Ref. 5.3.1.4: 07WN87]	Determination of NHC in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection for MK4482-008	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無し
[Ref. 5.3.1.4: 07X537]	The Determination of B-D-N4-hydroxycytidine-triphosphate in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells by UPLC with MS/MS Detection in Support of MK-4482-008	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無し
[Ref. 5.3.1.4: 07Y0W6]	Determination of N-hydroxycytidine (NHC) in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection for Sponsor Reference Number MK-4482-012	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無し
[Ref. 5.3.1.4: 07XNXQ]	Determination of N-Hydroxy Cytidine Tri Phosphate in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) (Sodium Heparin) in Merck & Co Protocol No. MK-4482-012	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無し
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	-				
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書	該当資料無し				
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書	該当資料無し				
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書	該当資料無し				
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書	-				
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	-				
[Ref. 5.3.3.1: P004]	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	Ridgeback Biotherapeutics LP	海外	社内資料	評価資料	有り
[Ref. 5.3.3.1: P012]	A Multiple Ascending Dose Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir in Healthy Participants	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	無し
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	該当資料無し				
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書	-				
[Ref. 5.3.3.3: P008]	A Single and Multiple Dose Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MK-4482 in Healthy Japanese Adult Participants	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	国内	社内資料	評価資料	有り
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書	該当資料無し				
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書	-				
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書	-				
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	該当資料無し				
5.3.4.2	患者におけるPD 試験及びPK/PD 試験報告書	該当資料無し				
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書	-				
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書	-				

[Ref. 5.3.5.1: P001V01]	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	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	無し
[Ref. 5.3.5.1: P002V01]	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 (P002V01)	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	評価資料	無し
[Ref. 5.3.5.1: P002V03]	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 (P002V03)	Merck, Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ USA (MSD)	海外	社内資料	評価資料	有り
[Ref. 5.3.5.1: P006]	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	Ridgeback Biotherapeutics LP	海外	社内資料	評価資料	無し
[Ref. 5.3.5.1: 07VZGJ]	Safety Review Committee Minutes Subject：Ridgeback Biotherapeutics EIDD-2801-2004 Interim Analysis #2	Ridgeback Biotherapeutics	海外	社内資料	参考資料	無し
[Ref. 5.3.5.1: 07ZGPF]	Molnupiravir (MK-4482) CIOMS Reports for P007 Cumulative to 31-Jan-2022	Merck, Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ	海外	社内資料	参考資料	無し
5.3.5.2	非対照試験報告書	該当資料無し				
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書	-				
[Ref. 5.3.5.3: 07ZL42]	Evaluation of NHC-TP from two Molnupiravir (MK-4482 or MOV) Phase I studies (P012 and P008)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無し
[Ref. 5.3.5.3: 06GCWS]	Preliminary Pharmacokinetic Results for MK-4482 008	Merck Research Laboratories	国内	社内資料	参考資料	無し
[Ref. 5.3.5.3: 06G3K2]	Cardiovascular Safety Report	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	有り
[Ref. 5.3.5.3: 07ZK36]	Cardiac Safety Report Study: MK-4482-008-00	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	有り
[Ref. 5.3.5.3: 07ZXLB]	Population Pharmacokinetic Analysis of MK-4482 (Molnupiravir) in the Treatment of Coronavirus Disease 2019 Data From End of Phase 2 of Studies P004 and P006 and the Part 1 (Phase 2) Portion of Studies P001 and P002	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	有り
[Ref. 5.3.5.3: 08074R]	Phase 2 Exposure-Response Analysis of Molnupiravir in Subjects with COVID-19	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	有り
[Ref. 5.3.5.3: 07ZRF9]	Population Pharmacokinetic Analysis of MK-4482 (Molnupiravir) in the Treatment of Coronavirus Disease 2019 at Completion of the Phase 2/3 Study MK-4482-P002	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	有り
[Ref. 5.3.5.3: 07YDDS]	Exposure Response Analysis of Molnupiravir in Phase 3 Participants with COVID-19	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無し

[Ref. 5.3.5.3: 05R5Z5]	Viral Dynamics Modeling Analysis for Molnupiravir in Phase 2/3 Subjects with COVID-19	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無し
[Ref. 5.3.5.3: 07X2GY]	SUMMARY OF VIROLOGY DATA FROM PARTICIPANTS ENROLLED IN MK-4482-002 PART 2 (PHASE 3)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無し
[Ref. 5.3.5.3: 07ZY5N]	Molnupiravir: Final Comprehensive Assessment Report MK-4482-002: 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	MERCK SHARPE & DOHME CORP., A SUBSIDIARY OF MERCK & CO., INC. (COLLECTIVELY MERCK)	海外	社内資料	参考資料	無し
[Ref. 5.3.5.3: 07W3MS]	MK-4482 VIROLOGY REPORT: ANALYSES OF SARS-COV-2 MINOR VARIANTS DETECTED BY NGS IN NASOPHARYNGEAL AND OROPHARYNGEAL SAMPLES FROM PARTICIPANTS IN MK-4482 P002 (PART 1) AND P001 (PART 1)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無し
[Ref. 5.3.5.3: 06G7VK]	SARS-CoV-2 Viral Load Quantitation Assay by RT-PCRValidation Report	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無し
[Ref. 5.3.5.3: 06G7VN]	Method Validation Report VAL_M_0312 SARS-CoV-2 Genome Sequencing using the Ion AmpliSeq SARS-CoV-2 Research Panel	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	無し
[Ref. 5.3.5.3.3: ISS]	MOLNUPIRAVIR INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY	Merck, Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ	海外	社内資料	参考資料	無し
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書	-				
[Ref. 5.3.5.4: 07Y4XN]	AGILE CST2 DMEC letter to TSC.	Chair of Data Monitoring and Ethics Committee	海外	社内資料	参考資料	無し
[Ref. 5.3.5.4: 07ZGLW]	Molnupiravir (MK-4482) CIOMS Reports for P005 Cumulative to 31-Jan-2022	Merck, Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ	海外	社内資料	参考資料	無し
[Ref. 5.3.5.4: 080609]	MK-4482 P002V03 Japanese Subgroup Analysis Report	MSD株式会社	国内	社内資料	参考資料	無し
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	-				
[Ref. 5.3.6: 080D78]	FDA Hypersensitivity and Rash Summary	Merck, Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ	海外	社内資料	参考資料	無し
[Ref. 5.3.6: 07ZWL6]	Molnupiravir MONTHLY SAFETY REPORT (MSR) Reporting Interval: 01-FEB-2022 to 28-FEB-2022	Merck Sharp & Dohme Corp., A subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	無し

[Ref. 5.3.6: 07ZNK9]	Preferred Term by System Organ Class from postauthorization sources (spontaneous and non-interventional reports) MK-4482 Oral	-	海外	社内資料	参考資料	無し
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	-				
[Ref. 5.3.7.1: 05NW3H]	MK-4482 P002 Demographics Listing (P002V01)	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無し
[Ref. 5.3.7.1: 07Y0VY]	MK-4482 P002 Demographics Listing (P002V03)	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無し
[Ref. 5.3.7.1: 07VYST]	MK-4482 P008 Demographics Listing	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無し
[Ref. 5.3.7.2: 06DFNP]	MK-4482 P002 Adverse Event Listing (P002V01)	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無し
[Ref. 5.3.7.2: 07XWBG]	MK-4482 P002 Adverse Event Listing (P002V03)	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無し
[Ref. 5.3.7.2: 07VYSZ]	MK-4482 P008 Part 1 Adverse Event Listing	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無し
[Ref. 5.3.7.2: 07VYT3]	MK-4482 P008 Part 2 Adverse Event Listing	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無し
[Ref. 5.3.7.3: 06DDR3]	MK-4482 P002 Serious Adverse Event Listing (P002V01)	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無し

[Ref. 5.3.7.3: 07XY9G]	MK-4482 P002 Serious Adverse Event Listing (P002V03)	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無し
[Ref. 5.3.7.4: 06DFV4]	MK-4482 P002 Lab Adverse Events Listing (P002V01)	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無し
[Ref. 5.3.7.4: 06DFRX]	MK-4482 P002 Lab Adverse Events Listing (P002V01)	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無し
[Ref. 5.3.7.4: 07XWDV]	MK-4482 P002 Lab Adverse Events Listing (P002V03)	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無し
[Ref. 5.3.7.4: 07XWF4]	MK-4482 P002 Lab Adverse Events Listing (P002V03)	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無し
[Ref. 5.3.7.4: 06G2MS]	MK-4482 P002 Lab Adverse Events Listing (P002V03)	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無し
[Ref. 5.3.7.4: 06G2MV]	MK-4482 P002 Lab Adverse Events Listing (P002V03)	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無し
[Ref. 5.3.7.4: 07YG63]	MK-4482 P002 Lab Adverse Events Listing (P002V03)	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無し
[Ref. 5.3.7.4: 07YG75]	MK-4482 P002 Lab Adverse Events Listing (P002V03)	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無し

[Ref. 5.3.7.4: 07YG78]	MK-4482 P002 Lab Adverse Events Listing (P002V03)	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無し
[Ref. 5.3.7.4: 07YG7V]	MK-4482 P002 Lab Adverse Events Listing (P002V03)	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無し
[Ref. 5.3.7.4: 07YG86]	MK-4482 P002 Lab Adverse Events Listing (P002V03)	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無し
[Ref. 5.3.7.4: 07VYT8]	MK-4482 P008 Part 1 Lab Adverse Events Listing	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無し
[Ref. 5.3.7.4: 07VYTB]	MK-4482 P008 Part 2 Lab Adverse Events Listing	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無し
5.4	参考文献	-				
[Ref.5.4: 07Y69X]	M9 Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers	ICH	-	Guidance for Industry. May, 2021.	-	-
[Ref.5.4: 05JRQN]	The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2	Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses	-	Nat Microbiol. 2020;5:536-44.	-	-
[Ref.5.4: 05J92M]	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	Wu Z, McGoogan JM	-	JAMA. 2020;323:1239-42.	-	-
[Ref.5.4: 05Q368]	Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy Early Experience and Forecast During an Emergency Response	Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M	-	JAMA. 2020;323:1545-6.	-	-
[Ref.5.4: 05H4S0]	Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China	Guan W, Ni Z, Hu Y, et al.	-	N Engl J Med. 2020;382:1708-20.	-	-
[Ref.5.4: 05Q339]	Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy	Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al.	-	JAMA Intern Med. 2020;180:1345-55.	-	-

[Ref.5.4: 05Q3GB]	Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area	Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al.	-	JAMA. 2020;323:2052-9.	-	-
[Ref.5.4: 05JQSM]	Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study	Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al.	-	BMJ. 2020;369:m1985.	-	-
[Ref.5.4: 05Q59Q]	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	Dorjee K, Kim H, Bonomo E, et al.	-	PLoS One. 2020;15:e0243191.	-	-
[Ref.5.4: 05Q59S]	A clinical risk score to identify patients with COVID-19 at high risk of critical care admission or death: An observational cohort study	Galloway JB, Norton S, Barker RD, et al.	-	J Infect. 2020;81:282-8.	-	-
[Ref.5.4: 05Q5RY]	REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19	Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al.	-	N Engl J Med. 2021;384:238-51.	-	-
[Ref.5.4: 05Q5X8]	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	Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al.	-	JAMA. Published online January 21, 2021.	-	-
[Ref.5.4: 07Z89H]	Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19	Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al.	-	N Engl J Med. 2022:NEJMoa2118542.	-	-
[Ref.5.4: 001]	Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [cited 2022 March 26] [Internet].	World Health Organization (WHO).	-	Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019	-	-
[Ref.5.4: 002]	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4年3月26日版）[cited 2022 March 26] [Internet].	厚生労働省.	-	Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_24820.html	-	-
[Ref.5.4: 003]	新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き第7.0版.	診療の手引き検討委員会.	-	Available from: extension://elhekieabhbkpmcefcoobjddigjcaadp/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwww.mhlw.go.jp%2Fcontent%2F000904136.pdf&clen=5315171&chunk=true	-	-
[Ref.5.4: 06G338]	Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis.	Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, et al.	-	Nat Struct Mol Biol. 2021; 28: 740-6.	-	-
[Ref.5.4: 06G33J]	Molnupiravir promotes SARS-CoV-2 mutagenesis via the RNA template.	Gordon CJ, Tchesnokov EP, Schinazi RF, et al.	-	J Biol Chem. 2021; 297: 100770.	-	-

[Ref.5.4: 07ZS9M]	Lethal mutagenesis as an antiviral strategy.	Swanstrom R, Schinazi RF.	-	Science. 2022; 375: 497-8.	-	-
[Ref.5.4: 05K8L0]	An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice.	Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, et al.	-	Sci Transl Med. 2020; 12: eabb5883.	-	-
[Ref.5.4: 05JF05]	Small-Molecule Antiviral β-D-N^4-Hydroxycytidine Inhibits a Proofreading-Intact Coronavirus with a High Genetic Barrier to Resistance.	Agostini ML, Pruijssers AJ, Chappell JD, et al.	-	J Virol. 2019; 93: e01348-19.	-	-
[Ref.5.4: 05JF0D]	Characterization of orally efficacious influenza drug with high resistance barrier in ferrets and human airway epithelia.	Toots M, Yoon JJ, Cox RM, et al.	-	Sci Transl Med. 2019; 11: eaax5866.	-	-
[Ref.5.4: 05JF0F]	β-D-N^4-Hydroxycytidine Is a Potent Anti-alphavirus Compound That Induces a High Level of Mutations in the Viral Genome.	Urakova N, Kuznetsova V, Crossman DK, et al.	-	J Virol. 2018; 92: e01965-17.	-	-
[Ref.5.4: 05LDCR]	WHO Declares COVID-19 a Pandemic.	Cucinotta D, Vanelli M.	-	Acta Biomed. 2020; 91: 157-60.	-	-
[Ref.5.4: 07ZNZ8]	WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard [cited 2022 March 12] [Internet].	World Health Organization (WHO).	-	Available from: https://covid19.who.int/.	-	-
[Ref.5.4: 07ZNMF]	Covid-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [cited 2022 Mar 11] [Internet].	Johns Hopkins Coronavirus Resource Center.	-	Available from: https://coronavirus.jhu.edu/map.html.	-	-
[Ref.5.4: 05QSGT]	New variant of SARS-CoV-2 in UK causes surge of COVID-19.	Kirby T.	-	Lancet Respir Med. 2021; 9: e20-e21.	-	-
[Ref.5.4: 05QSGV]	Genetic Variants of SARS-CoV-2-What Do They Mean?	Lauring AS, Hodcroft EB.	-	JAMA. 2021; 325: 529-31.	-	-
[Ref.5.4: 06DRQH]	Implications for the EU/EEA on the spread of the SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) variant of concern.	European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).	-	Stockholm (Sweden): European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2021 Jun 23. 17 p.	-	-
[Ref.5.4: 07ZHSX]	COVID-19 Weekly Epidemiological Update.	World Health Organization (WHO).	-	Geneva (Switzerland): World Health Organization (WHO); 2021 May 9. 32 p.	-	-
[Ref.5.4: 07ZGNF]	Assessment of the further spread and potential impact of the SARS-CoV-2 Omicron variant of concern in the EU/EEA, 19th update.	European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).	-	Stockholm (Sweden): European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2022 Jan 27. 36 p.	-	-
[Ref.5.4: 07ZGNC]	Weekly epidemiological update: Omicron variant of concern (VOC) – week 2 (data as of 20 January 2022) EU/EEA [updated 2022 Jan 21; cited 2022 Mar 3] [Internet].	European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).	-	Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/weekly-epidemiological-update-omicron-variant-concern-voc-week-2-data-20-january-2022.	-	-

[Ref.5.4: 07ZGBW]	SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing: Update on hospitalisation and vaccine effectiveness for Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529).	UK Health Security Agency (UKHSA).	-	London (United Kingdom): UK Health Security Agency (UKHSA); 2021 Dec 31. 17 p.	-	-
[Ref.5.4: 07ZGBD]	Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe Weekly COVID-19 Surveillance Bulletin Week 04/2022 (24 January - 30 January 2022) [Internet].	European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and World Health Organization (WHO).	-	Available from: https://worldhealthorg.shinyapps.io/euro-covid19/.	-	-
[Ref.5.4: 05QYK2]	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet].	National Institutes of Health (NIH).	-	Available from: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov.	-	-
[Ref.5.4: 05JSVW]	Clinical management of COVID-19: interim guidance.	World Health Organization (WHO).	-	Geneva (Switzerland): World Health Organization (WHO); 2020 May 27. 62 p.	-	-
[Ref.5.4: 05Q36T]	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.	-	MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69: 864-9.	-	-
[Ref.5.4: 05Q5B2]	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.	-	-
[Ref.5.4: 06CXMG]	Is older age associated with COVID-19 mortality in the absence of other risk factors? General population cohort study of 470,034 participants.	Ho FK, Petermann-Rocha F, Gray SR, et al.	-	PLoS One. 2020; 15: e0241824.	-	-
[Ref.5.4: 05M3T6]	A Cohort of Patients with COVID-19 in a Major Teaching Hospital in Europe.	Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, et al.	-	J Clin Med. 2020; 9: 1733.	-	-
[Ref.5.4: 05Q28G]	Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review.	Gao YD, Ding M, Dong X, et al.	-	Allergy. 2021; 76: 428-55.	-	-
[Ref.5.4: 06FNC6]	Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis.	Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, et al.	-	PLoS Med. 2020; 17: e1003321.	-	-
[Ref.5.4: 06FPGT]	People with Certain Medical Conditions [updated 2021 May 13; cited 2021 Aug 6] [Internet].	Centers for Disease Control and Prevention (CDC).	-	Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html.	-	-
[Ref.5.4: 07VXR4]	People with Certain Medical Conditions [updated 2021 Aug 20; cited 2021 Sep 20] [Internet].	Centers for Disease Control and Prevention (CDC).	-	Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html.	-	-

[Ref.5.4: 07VXR5]	Risk for COVID-19 Infection, Hospitalization, and Death By Age Group [updated 2021 Sep 9; cited 2021 Sep 20] [Internet].	Centers for Disease Control and Prevention (CDC).	-	Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-age.html.	-	-
[Ref.5.4: 05Q3BF]	6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study.	Huang C, Huang L, Wang Y, et al.	-	Lancet. 2021; 397: 220-32.	-	-
[Ref.5.4: 05NDX9]	FDA Letter to Regeneron Pharmaceuticals, Inc. - November 21, 2020	Food and Drug Administration (FDA).	-	-	-	-
[Ref.5.4: 06CVLG]	Conditions of use, conditions for distribution, patients targeted and conditions for safety monitoring adressed to member stated for unauthorised product-REGN-COV2 antibody combination (casirivimab / imdevimab)- available for use.	European Medicines Agency (EMA).	-	-	-	-
[Ref.5.4: 05R0GM]	FDA Letter to Eli Lilly and Company - February 25, 2021	Food and Drug Administration (FDA).	-	-	-	-
[Ref.5.4: 05N24Z]	FDA Letter to Eli Lilly and Company - November 9, 2020	Food and Drug Administration (FDA).	-	-	-	-
[Ref.5.4: 06CKTQ]	FDA Letter to Eli Lilly and Company - April 16, 2021	Food and Drug Administration (FDA).	-	-	-	-
[Ref.5.4: 06CVLD]	Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring adressed to member stated for unauthorised product bamlanivimab available for use.	European Medicines Agency (EMA).	-	-	-	-
[Ref.5.4: 06FJ2W]	FDA Letter to Hoffmann-La Roche, Ltd. - June 24, 2021	Food and Drug Administration (FDA).	-	-	-	-
[Ref.5.4: 07ZDFN]	Emergency Use Authorization (EUA) for Sotrovimab 500 mg Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Review.	Food and Drug Administration (FDA).	-	-	-	-
[Ref.5.4: 07ZRZT]	EMA issues advice on use of sotrovimab (VIR-7831) for treating COVID-19 [press release, 2021 May 21].	European Medicines Agency (EMA).	-	Available from: https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-sotrovimab-vir-7831-treating-covid-19.	-	-
[Ref.5.4: 06CVLB]	Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states for unauthorised product regkirona (regdanvimab) available for use.	European Medicines Agency (EMA).	-	Available from: https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-useregdanvimab-treating-covid-19.	-	-

[Ref.5.4: 0803XQ]	FDA Letter to Eli Lilly and Company - February 11, 2022	Food and Drug Administration (FDA).	-	-	-	-
[Ref.5.4: 06FZ2V]	Monoclonal Antibodies for COVID-19.	Lloyd EC, Gandhi TN, Petty LA.	-	JAMA. 2021; 325: 1015.	-	-
[Ref.5.4: 06FZ2W]	Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19.	Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, et al.	-	Nat Rev Immunol. 2021; 21: 382-93.	-	-
[Ref.5.4: 05QYJY]	SARS-CoV-2 - increased circulation of variants of concern and vaccine rollout in the EU/EEA, 14th update.	European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).	-	Stockholm (Sweden): European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2021 Feb 15.	-	-
[Ref.5.4: 06FXLB]	Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization.	Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, et al.	-	Nature. 2021; 596: 276-80.	-	-
[Ref.5.4: 07ZRN7]	Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2.	Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, et al.	-	N Engl J Med. 2022; NEJMc2201933.	-	-
[Ref.5.4: 07YNH8]	Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Covid-19 Omicron Variant.	Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, et al.	-	N Engl J Med. 2022; 386: 995-8.	-	-
[Ref.5.4: 07ZP65]	An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies.	VanBlargan LA, Errico JM, Halfmann PJ, et al.	-	Nat Med. 2022; 28: 490-5.	-	-
[Ref.5.4: 07ZP62]	Resistance Mutations in SARS-CoV-2 Delta Variant after Sotrovimab Use.	Rockett R, Basile K, Maddocks S, et al.	-	N Engl J Med. 2022; NEJMc2120219.	-	-
[Ref.5.4: 05JF0G]	Orally Efficacious Broad-Spectrum Ribonucleoside Analog Inhibitor of Influenza and Respiratory Syncytial Viruses.	Yoon JJ, Toots M, Lee S, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2018; 62: e00766-18.	-	-
[Ref.5.4: 07ZMDH]	β-D-N^4-hydroxycytidine Inhibits SARS-CoV-2 Through Lethal Mutagenesis But Is Also Mutagenic To Mammalian Cells.	Zhou S, Hill CS, Sarkar S, et al.	-	J Infect Dis. 2021; 224: 415-9.	-	-
[Ref.5.4: 07Z89B]	Assessment report Paxlovid	EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)	-	-	-	-
[Ref.5.4: 07ZPQV]	FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS: EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR PAXLOVID™	Food and Drug Administration (FDA).	-	-	-	-

[Ref.5.4: 05KD2T]	First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation	European Medicines Agency (EMA).	-	-	-	-
[Ref.5.4: 05QZ8C]	Veklury (remdesivir) An overview of Veklury and why it is authorised in the EU	European Medicines Agency (EMA).	-	-	-	-
[Ref.5.4: 05NSZH]	FDA Letter to Gilead Sciences, Inc. - October 22, 2020	Food and Drug Administration (FDA).	-	-	-	-
[Ref.5.4: 05QSYW]	U.S. Prescribing Information: VEKLURY® (remdesivir) for injection, for intravenous use: Feb 2021	Gilead Sciences, Inc.	-	-	-	-
[Ref.5.4: 05LM0Q]	Assessment report Veklury	EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)	-	-	-	-
[Ref.5.4: 05LLZX]	FDA Letter to Gilead Sciences, Inc. - August 28, 2020	Food and Drug Administration (FDA).	-	-	-	-
[Ref.5.4: 07Y69M]	Caution required with use of ritonavir-boosted PF-07321332 in COVID-19 management.	Heskin J, Pallett SJC, Mughal N, et al.	-	Lancet. 2022; 399: 21-2.	-	-
[Ref.5.4: 07ZZMR]	FDA Letter to Merck Sharp & Dohme Corp. - December 23, 2021	Food and Drug Administration (FDA).	-	-	-	-
[Ref.5.4: 07Z6ZH]	FDA Letter to Merck Sharp & Dohme Corp. - February 11, 2022	Food and Drug Administration (FDA).	-	-	-	-
[Ref.5.4: 07ZZMM]	FDA Letter to Merck Sharp & Dohme Corp. - March 23, 2022	Food and Drug Administration (FDA).	-	-	-	-
[Ref.5.4: 07ZQMV]	CHMP assessment report molnupiravir	EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)	-	-	-	-
[Ref.5.4: 05JLPX]	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.	-	-
[Ref.5.4: 05JLPP]	COVID-19 pandemic-a focused review for clinicians.	Cevik M, Bamford CGG, Ho A.	-	Clin Microbiol Infect. 2020; 26: 842-7.	-	-
[Ref.5.4: 05JM59]	Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19.	Wang T, Du Z, Zhu F, et al.	-	Lancet. 2020; 395: e52.	-	-

[Ref.5.4: 05JM53]	A rampage through the body.	Wadman M, Couzin-Frankel J, Kaiser J, et al.	-	Science. 2020; 368: 356-60.	-	-
[Ref.5.4: 07WF9S]	Gender, age and comorbidities as the main prognostic factors in patients with COVID-19 pneumonia.	Mi J, Zhong W, Huang C, et al.	-	Am J Transl Res. 2020; 12: 6537-48.	-	-
[Ref.5.4: 0806GL]	A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research.	WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection.	-	Lancet Infect Dis. 2020; 20: e192-7.	-	-
[Ref.5.4: 05R3LW]	Orally delivered MK-4482 inhibits SARS-CoV-2 replication in the Syrian hamster model.	Rosenke K, Hansen F, Schwarz B, et al.	-	-	-	-
[Ref.5.4: 07ZLP9]	Optimal dose and safety of molnupiravir in patients with early SARS-CoV-2: a Phase I, open-label, dose-escalating, randomized controlled study.	Khoo SH, Fitzgerald R, Fletcher T, et al.	-	J Antimicrob Chemother. 2021; 76: 3286-95.	-	-