

**【モルヌピラビル(ラゲブリオカプセル 200mg)】**

**に関する公的分析の結果**

**[第 1.0 版 2023 年 11 月 2 日]**

**[第 1.1 版 2024 年 4 月 10 日]**

## 【目次】

[略語表].....	4
0. 分析枠組み.....	5
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果 .....	7
1.1 評価結果の概要 .....	7
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー .....	14
1.3 公的分析における参考事項.....	15
1.4 その他の海外医療技術評価機関の報告における参考事項 .....	17
2. 追加的有用性の評価.....	19
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー.....	19
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション .....	19
2.1.2 実施の流れ.....	19
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準.....	19
2.1.4 使用したデータベース .....	20
2.1.5 使用した検索式 .....	20
2.1.6 検索結果 .....	23
2.1.7 臨床試験の概要 .....	24
2.2 製造販売業者によるシステムティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要 .....	38
2.2.1 製造販売業者によるシステムティックレビューについて.....	38
2.2.2 製造販売業者の実施したシステムティックレビューとの結果の差異について.....	38
【製造販売業者の提出資料(システムティックレビュー)に対するレビュー結果】.....	40
2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要 .....	41
2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価.....	41
2.3.2 公的分析におけるレビュー結果 .....	41
2.4 追加的有用性の有無に関する評価.....	63
【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】 .....	65
3. 費用対効果の評価 .....	66
3.1.1 標準治療と比較した費用効果分析の概要.....	66
3.1.2 標準治療群と比較した費用効果分析に対する見解 .....	68
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無.....	69
3.3 実施が必要な再分析の概要.....	70
3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)	

.....	70
3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの) .....	70
3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容 .....	71
3.4.1 費用最小化分析の実施 .....	71
【具体的な再分析の内容】 .....	71
3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容 .....	72
4. 分析結果 .....	73
4.1 再分析における基本分析の結果 .....	73
4.1.1 再分析における基本分析の増分費用 .....	73
4.1.2 費用効果分析を実施する場合に、増分費用効果比に影響を与えうる要因 .....	74
4.2 再分析における感度分析の結果 .....	75
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果 .....	76
4.4 分析結果の解釈 .....	77
4.5 価格調整率の重み .....	78
5. 参考文献 .....	79

## **[略語表]**

略語	正式表記
AE	Adverse Event
ASMR	Amelioration du Service Médical Rendu
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CI	Confidence Interval
EMA	The European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de Santé
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IQR	Interquartile Range
MSAC	Medical Services Advisory Committee
MTA	Multiple Technology Appraisal
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
QALY	Quality-Adjusted Life Year
RCT	Randomized Controlled Trial
SAE	Serious Adverse Event
SR	Systematic Review
SMC	Scottish Medicines Agency
SMR	Service Médical Rendu
STA	Single Technology Appraisal
OR	Odds Ratio
RR	Risk Ratio
RRR	Relative Risk Reduction

## **0. 分析枠組み**

対象品目名は「モルヌピラビル(ラゲブリオカプセル 200 mg)」で、製造販売業者は MSD 株式会社である。モルヌピラビルは、SARS-CoV-2 による感染症(COVID-19)を対象とした抗ウイルス薬であり、2022 年 8 月 10 日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に指定された。モルヌピラビルの市場規模予測は 138 億円で、費用対効果評価の区分は H1(市場規模が 100 億円以上)に該当する。モルヌピラビルに係る分析枠組みは、2022 年 11 月 25 日の費用対効果評価専門組織を経て、表 0-1 の通り設定された。

表 0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

分析対象集団(複数可)	重症化リスク因子を有する SARS-CoV-2 による感染症(COVID-19)患者(18 歳以上) 但し、有効性が確立していないため、重症度*の高い COVID-19 患者を除く *重症度の定義は新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き・第 8.1 版に準ずる。
分析対象集団を設定した理由(適宜記載)	
比較対照技術名	標準治療*(評価対象技術:モルヌピラビル+標準治療) *COVID-19 に対して治療の適応がある薬剤を除く、対症療法
比較対照技術を選定した理由	2022 年 8 月の本剤評価品目選定時点では、臨床において抗ウイルス薬としてモルヌピラビルの他に、レムデシビルやニルマトレルビル/リトナビルが政府確保品目もしくは薬価収載後の一般流通品目として使用されている。レムデシビルは臨床専門家の意見聴取等から、入院外診療において幅広くは使用されておらず、主に入院外で用いる経口薬のモルヌピラビルによっては代替されない。一方で、ニルマトレルビル/リトナビルはモルヌピラビルと同様の経口薬であり、治療上の位置づけが類似している。したがって、本来のところニルマトレルビル/リトナビルが比較対照技術として適当と考えられるものの、ニルマトレルビル/リトナビルは薬価未収載で薬剤価格が不明なため、分析の実施が困難である。よって、その他に公的医療保険で使用が認められ代替されると想定されるものが存在しないことから、比較対照技術は標準治療(評価対象技術:モルヌピラビル+標準治療)とすることが適当である。
「公的医療の立場」以外の分析の有無	有(その詳細: ) <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/>
効果指標として QALY 以外を使用する場合、その指標と理由	(該当せず)
その他	(該当せず)

## **1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果**

### **1.1 評価結果の概要**

諸外国の医療技術評価機関におけるモルヌピラビルの評価結果を調査し、製造販売業者による報告と比較した。諸外国における評価の概要は表 1-1-1～1-1-3 に要約した。

表 1-1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: )/<u>その他</u> (MTA 実施中)</li> <li>・ 評価ステータス: 最終ガイダンス/<u>ドラフト</u>/その他 ( )</li> </ul>	<p>モルヌピラビルに関する MTA が実施されていたものの、製造販売業者からのアピールに応じて新たな STA を実施し、その結論が出るまで最終ガイダンスは公表しないことで合意した。</p>
	SMC	該当なし	左記に同じ
フランス	HAS	該当なし	左記に同じ
ドイツ	IQWiG	該当なし	左記に同じ
カナダ	CADTH	該当なし	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: )/<u>その他</u> (評価中)</li> </ul>	条件つき推奨(償還される対象に条件が付されている)

表 1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

国名	機関名	評価結果の有無	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	あり/ なし/ 評価中/ (ドラフトあり/ なし)/ 不明	MTA について Final draft guidance が存在するが、最終ガイダンスとしては公表しないこととされている。
	SMC	あり/ なし/ 評価中/ 不明	あり/ なし/ 評価中/ 不明
フランス	HAS	あり/ なし/ 評価中/ 不明	あり/ なし/ 評価中/ 不明
カナダ	CADTH	あり/ なし/ 評価中/ 不明	あり/ なし/ 評価中/ 不明
オーストラリア	PBAC	あり/ なし/ 評価中/ 不明	あり(結果は非公表)

表 1-1-3-1 イギリス(NICE)における MTA による費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	NICE	
評価結果の URL など	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-TA11297(1)">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-TA11297(1)</a>	
評価対象技術	モルヌピラビル	左記に同じ
評価結果	N/A(MTA 評価中)	MTA の結果に対しては製造販売業者によるアピールが認められ、最終ガイダンスを出さずに改めて STA を実施することとなった。
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	N/A(MTA 評価中)	N/A
評価対象疾患	SARS-CoV-2 による感染症	重症化リスク因子を有する軽症の COVID-19 患者
使用方法(※)	通常、18 歳以上の患者には、モルヌピラビルとして 1 回 800mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。	左記に同じ
比較対照	標準治療	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	N/A(MTA 評価中)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Assessment report</li> </ul> 標準治療に対する相対的な治療効果に対し、ネットワークメタアナリシスから得られた点推定値、95%信頼区間の上限、95%の下限をそれぞれ当てはめて推計された ICER は以下の通りであった。 - 点推定値: £13,684/QALY

		<p>- 95%信頼区間の上限: £9,825/QALY - 95%信頼区間の下限: £69,786/QALY</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● Draft guidance</li></ul> <p>Committee's preferred assumptions を置いた状況で、モルヌピラビルの ICER は治療効果の設定に対して鋭敏に変動したが、£30,000/QALY を超える可能性が高いことが示された。</p>
--	--	--

表 1-1-3-2 オーストラリア(PBAC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	オーストラリア	
機関名	PBAC	
評価結果の URL など	https://www.pbs.gov.au/publication/factsheets/covid-19-treatments/Factsheet-lagevrio-molnupiravir-July-2023.pdf(2)	
評価対象技術	モルヌピラビル	左記に同じ
評価結果	推奨	条件付き推奨
条件付き推奨の場合 は、その条件の詳細	<p>以下に該当する場合推奨</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 70 歳以上(無症状陽性者を含む)</li> <li>- 50 歳以上で複数の重症化リスク因子を有する軽症者</li> <li>- 30 歳以上の先住民で複数の重症化リスク因子を有する軽症者</li> <li>- 18 歳以上で中等症～重症の免疫抑制状態の軽症者</li> </ul>	<p>以下に該当する軽症から中等症の COVID-19 患者に対して推奨</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 70 歳以上(無症状陽性者を含む。また他の重症化リスク因子は必要としない)のもの</li> <li>- 50 歳以上で 2 つ以上の重症化リスク因子を有するもの</li> <li>- 30 歳以上の先住民で 1 つ以上の重症化リスク因子を有するもの</li> <li>- 18 歳以上で中等症から重症の免疫抑制状態のもの</li> <li>- 18 歳以上で過去に COVID-19 で入院しており、その後再感染したもの</li> </ul> <p>また PBAC は、PANORAMIC 試験の結果をふまえ、ニルマトレルビル/リトナビルが禁忌または適切でない場合にモルヌピラビルを考慮すべきとしている。</p>

評価対象疾患	SARS-CoV-2 による感染症	左記に同じ
使用方法(※)	通常、18 歳以上の患者には、モルヌピラビルとして 1 回 800mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。	左記に同じ
比較対照	標準治療	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	N/A(評価中)	具体的な値は確認できないが、PBAC の推奨は、製造販売業者が提案した価格でのモルヌピラビルの費用対効果に基づく とされている。

## **1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー**

諸外国の医療技術評価機関の評価報告について、公的分析におけるレビューの結果、製造販売業者の報告内容といくつかの相違が認められたが、最新の情報の反映によること等が理由として考えられた。

### 1.3 公的分析における参考事項

諸外国の医療技術評価機関や公的機関の報告において、公的分析の参考となりうる項目を下記に列挙した。

#### <NICE>(1)

##### MTA の概要

- NICE では、重症化リスク因子を有する軽症の COVID-19 患者を分析対象集団として、カシリビマブ/イムデビマブ、モルヌピラビル、ニルマトレルビル/リトナビル、レムデシビル、ソトロビマブ、チキサゲビマブ/シルガビマブの MTA が実施された。
- Assessment group の報告によると、標準治療と比較したときの ICER はニルマトレルビル/リトナビルが最も小さく、モルヌピラビルを含むその他の薬剤はニルマトレルビル/リトナビルに対して dominated であった。
- Final draft guidance では、重症化リスク因子を有する軽症の COVID-19 患者の治療薬として、ニルマトレルビル/リトナビルを推奨している。モルヌピラビル、カシリビマブ/イムデビマブ、レムデシビル、ソトロビマブ、チキサゲビマブ/シルガビマブは非推奨と記述されている。

##### モルヌピラビルの治療効果

- Assessment group は、ネットワークメタアナリシスの手法を用いて各薬剤の治療効果を評価した。モルヌピラビルに関しては、対象集団の大部分がワクチン等で免疫を獲得しており、かつオミクロン株流行下で行われた PANORAMIC 試験を含めて解析が実施されており、入院または死亡に関するリスク比は 0.80(95% CI: 0.56 to 1.15)、全死亡に関するリスク比は 0.27(95% CI: 0.09 to 0.82)と推計された。
- PANORAMIC 試験においてモルヌピラビルが標準治療に対する優越性を示していないことを Committee は指摘しているが、重症化リスク因子の定義として最も確実性の高いエビデンスであると考えられる Department of Health and Social Care の McInnes 報告(3)に基づくハイリスク集団に比較すると、PANORAMIC 試験の対象集団は重症化リスクがより低いことも認識している。
- そこで Committee は、英国の実臨床の状況を反映し、McInnes 報告に基づくハイリスク集団を含む OpenSAFELY のデータを参照した。このデータは入院率や死亡率に対するモルヌピラビルの限定的な有用性を示しており、ネットワークメタアナリシスや PANORAMIC 試験の結果を支持していた。
- モルヌピラビルによる入院または死亡リスクの減少効果は不確かであり、これを正当化するためには強固なエビデンスが必要であると Committee は結論付けた。

### 現在の endemic 期における過去に行われた臨床試験の一般化可能性

- NICE における評価時点で懸念される主要な変異型はオミクロン株であったものの、薬剤の効果を評価した臨床試験のほとんどが、それよりも前の株を対象としていることを Committee は指摘しており、臨床専門家も、過去に行われた臨床試験のデータを外挿することは誤解を招くものであると述べている。
- Committee 並びに臨床専門家は、臨床的なエビデンスをどのように現在の endemic 期に外挿するかを検討すべきであると指摘しており、一般化可能性に関する主要な懸念事項として、以下のものを挙げていた。
  - 自然免疫とワクチンによる集団免疫の変化
  - ウイルスの病原性の変化
  - ウイルスに関する知識が深まることによるサポータティブケアの有効性の増大
  - その他 pandemic 期との状況の差異
- 経済評価モデルでは上述の懸念事項を可能な限り考慮したが、これら懸念事項と治療効果には交互作用が存在しうるため、臨床試験が示す薬剤の効果は依然として一般化可能性を欠く可能性があるとして Committee は考えた。また、臨床試験が入院率や死亡率の高い時期に行われたものであるため、この交互作用は薬剤が有効であることを示す方向に働く可能性がある。したがって Committee は、pandemic 期に観察された治療効果はベストサポータティブケアの変化やワクチン接種率の向上によって endemic 期では減じるものであると結論付けた。

### Appeal panel における議論

- 製造販売業者のアピールが認められた主な事項は以下の通りである。
  - モルヌピラビルの治療効果の評価において、PANORAMIC 試験が重視され、その解釈の助けとして特定の real world evidence(OpenSAFELY)が参照されたが、そのプロセスが不透明であること
  - scope で定義された入院率及び死亡率以外のアウトカムについても精査すべきであること
- 製造販売業者のアピールが認められなかった事項は以下の通りである。
  - PANORAMIC 試験が対象とした集団は、McInnes 報告におけるハイリスク集団を 15% 程度しか含んでおらず、一般化可能性に課題があること(PANORAMIC 試験では、免疫不全患者のサブグループ解析が実施されており、これによっても有意な差が認められなかったこと等が説明されている)
  - 経済評価において、ネットワークメタアナリシスから得られた治療効果の点推定値、95% 信頼区間の上限及び下限をそれぞれ適用することで ICER を推計すること(単純な方法ではあるものの、PANORAMIC 試験と他の試験の異質性を考慮すると、このような幅での評価は妥当である等の説明がなされている)

- 以上の製造販売業者のアピールの結果、新たな STA を実施し、その結論が出るまで最終ガイダンスは公表しないことで合意した。

#### <PBAC>(2)

- 2022 年 2 月、PBAC は、製造販売業者が提案した価格でのモルヌピラビルの費用対効果に基づきつつ、モルヌピラビルを、条件に合致する酸素吸入を必要としない軽症から中等症の COVID-19 患者に対して推奨した。
- 2022 年 11 月には、PANORAMIC 試験を考慮して、ニルマトレルビル/リトナビルが禁忌または適切ではない場合のみ、モルヌピラビルによる治療を検討すべきであると提言した。
- PBAC は、モルヌピラビルに関する新たなエビデンスを考慮し、Pharmaceutical Benefits Scheme のアクセス条件を引続き検討する予定である。

#### 1.4 その他の海外公的機関の報告における参考事項

2023 年 6 月に EMA(4)による評価が公表されたため、この情報を追加した。

#### <EMA>(4)

- EMA は、酸素投与を受けていない、重症化リスク因子を有する成人の COVID-19 患者におけるモルヌピラビルの臨床的有用性が証明されていないとして、モルヌピラビルの販売不承認を勧告した。製造販売業者は再審査請求の後、再審査終了前に販売承認申請を取下げた。
- EMA の評価において、下記が勧告の根拠となった。
  - MOVE-OUT 試験では、IA3/4(事前に計画された中間解析)までの時点の per protocol population において、29 日目までの入院または死亡の発生におけるモルヌピラビルの優越性が示された(群間差, -5.6%; 95% CI, -9.8 to -1.5)。一方、IA3/4 後の per protocol population では、入院または死亡の発生に群間差が認められなかった(群間差, 0.0%; 95% CI, -3.3 to 3.3)。すなわち、モルヌピラビルの治療効果に関する一貫した結果が示されておらず、MOVE-OUT 試験はモルヌピラビルの有効性を証明していない。また MOVE-OUT 試験において、モルヌピラビル群における 29 日目までの入院または死亡の発生は、IA3/4 までの時点で 5.7%、IA3/4 後で 4.2%であった。一方、プラセボ群は IA3/4 までの時点で 11.3%、IA3/4 後で 4.2%に低下していた。したがって IA3/4 までの時点を対象として示されたモルヌピラビルの有効性は、リスクが高いより早期の pandemic 期におけるワクチン未接種者を対象として観察されており、現在のヨーロッパの集団に対して外挿することはできないという懸念がある。
  - さらに、ヨーロッパの状況に結果を外挿することができると考えられる PANORAMIC 試験

は、入院または死亡の発生におけるモルヌピラビルの優越性を示していない。

- その他、3 件のインドで行われた非盲検ランダム化比較試験のデータも参考情報として提出されたが、ヨーロッパにおける一般化可能性や評価項目の性質からモルヌピラビルの有効性を裏付けるためには不十分である。

- リアルワールドデータに基づく研究はモルヌピラビルの有効性を支持するものの、ランダム化の欠如によるコントロールできないバイアスが懸念される。したがって、これらの研究は MOVE-OUT 試験で認められた結果の一貫性の欠如に対する懸念を覆す根拠とするには十分でない。

## 2. 追加的有用性の評価

### 2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

COVID-19 患者におけるモルヌピラビルの追加的有用性を検討するために、ランダム化比較試験(RCT)を対象としたシステマティックレビュー(SR)を実施した。

#### 2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン

公的分析が設定したリサーチクエスチョンを表 2-1-1 に示す。

表 2-1-1 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスチョン

項目	内容
対象集団	COVID-19 患者
介入	モルヌピラビル
比較対照	標準治療
アウトカム	有効性、安全性
研究デザイン	RCT
文献検索期間	指定なし(検索実施時点である 2023 年 6 月まで)

#### 2.1.2 実施の流れ

文献検索では、医学情報サービス・文献検索の専門家が、疾患名、薬剤名、研究デザイン、検索対象期間等の条件を組合わせて検索式を構築した。論文のアブストラクトに基づくスクリーニング、追加的有用性評価に用いる論文を特定する作業は、2名の独立したレビューアーが盲検下にて実施した。論文の採否は事前に設定した組み入れ基準、除外基準に従い判定した。レビューアー間の不一致等は、両者の協議により解消した。最終的に特定されたランダム化比較試験の概要を要約し整理し、最後に特定された文献の批判的吟味をおこなった。

#### 2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

SR の主な組み入れ基準と除外基準を以下に示す。

表 2-1-3 適格基準

	組み入れ基準	除外基準
対象集団	COVID-19 患者	左記以外
介入	ラゲブリオ/モルヌピラビル	左記以外

比較対照	標準治療	ラゲブリオ/モルヌピラビル以外の抗ウイルス薬
アウトカム	有効性、安全性	左記以外
研究デザイン	第 II 相または第 III 相 RCT	左記以外
文献の種類	原著論文	レビュー、レター、会議録、臨床試験登録
言語	英語、日本語	左記以外

#### 2.1.4 使用したデータベース

SR には、PubMed、Embase/Embase Preprints、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、医中誌 web を用いた。

#### 2.1.5 使用した検索式

SR の検索式を表 2-1-5-1~表 2-1-5-4 に示す。

表 2-1-5-1 PubMed に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	"LitCGeneral"[Filter]	365,030
#2	"molnupiravir"[Supplementary Concept] OR "molnupiravir"[Title/Abstract] OR "EIDD 2801"[Title/Abstract] OR "lagevrio"[Title/Abstract] OR "MK 4482"[Title/Abstract]	567
#3	#1 AND #2	534
#4	"Randomized Controlled trial"[Publication Type] OR "random*"[Text Word] OR "placebo"[Text Word]	1,726,934
#5	#3 AND #4	57
#6	#5 NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])	56
	最終検索日	2023/6/6
	件数	56

**表 2-1-5-2 Embase に対して用いた検索式**

通番	検索式	結果数
s1	((EMB.EXACT.EXPLODE("Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2")) OR (EMB.EXACT.EXPLODE("coronavirus disease 2019")) OR ab("covid19" OR "covid 19" OR "covid-19" OR "sars-cov-2" OR "sars cov 2" OR "sarscov2" OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus" OR "2019-ncov") OR ti("covid19" OR "covid 19" OR "covid-19" OR "sars-cov-2" OR "sars cov 2" OR "sarscov2" OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus" OR "2019-ncov"))	410,055
s2	EMB.EXACT("molnupiravir") OR ab("molnupiravir" OR "EIDD 2801" OR "EIDD-2801" OR "lagevrio" OR "MK 4482") OR ti("molnupiravir" OR "EIDD 2801" OR "EIDD-2801" OR "lagevrio" OR "MK 4482")	
s3	S2 AND S1	988
s4	(EMB.EXACT.EXPLODE("randomized controlled trial") OR ab(random*) OR ab(placebo) OR ti(random*) OR ti(placebo))	2,170,016
s5	(S4 AND S3) not (rtype.exact("Conference Abstract" OR "Note" OR "Erratum"))	55
	最終検索日	2023/6/6
	件数	55

**表 2-1-5-3 CENTRAL に対して用いた検索式**

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees	4,374
#2	MeSH descriptor: [SARS-CoV-2] explode all trees	2,282
#3	("severe acute respiratory syndrome coronavirus" OR "sars-cov" OR "sars cov" OR "sarscov"):ti,ab,kw OR ("covid19" OR "covid 19" OR "covid-19" OR "2019-ncov"):ti,ab,kw	16,181
#4	#1 OR #2 OR #3	16,615
#5	(molnupiravir):ti,ab,kw OR ("lagevrio"):ti,ab,kw OR ("EIDD 2801" OR "EEIDD-2801"):ti,ab,kw OR ("MK 4482" OR "MK-4482"):ti,ab,kw	80
#6	#4 AND #5	74
	in CENTRAL	73
	最終検索日	2023/6/6
	件数	73

**表 2-1-5-4 医中誌 Web に対して用いた検索式**

通番	検索式	結果数
#1	SARS コロナウイルス-2/TH or COVID-19/TH or COVID-19/AL or (コロナ/TA and DT=2020:2023)	50,527
#2	"Molnupiravir"/TH or "molnupiravir"/TA or "EIDD 2801"/TA or "EIDD-2801"/TA or "EIDD2801"/TA or "lagevrio"/TA or "MK 4482"/AL or "MK-4482"/TA or "MK4482"/TA or "モルヌピラビル"/TA or "ラゲブリオ"/TA	99
#3	#1 and #2	97
#4	#3 and (ランダム化比較試験/TH or ランダム/TA or 無作為/TA or RCT/TA or radom*/TA or プラセボ/TA or RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験)	3
	最終検索日	2023/6/6
	件数	3

### 2.1.6 検索結果

SRの結果、COVID-19を対象としたRCTの原著論文を8件特定した。この内、第II相RCTはAGILE (5)、NCT04405570 (6)、第III相RCTはMOVE-OUT 2報 (7, 8)、MOVE-OUTのサブグループ解析 (9)、PANORAMIC (10)、CTRI/2021/07/034588 (11)、ChiCTR2200056817 (12)であった (図2-1-6)。臨床試験の概要を、表2-1-7-1~表2-1-7-8に示す。

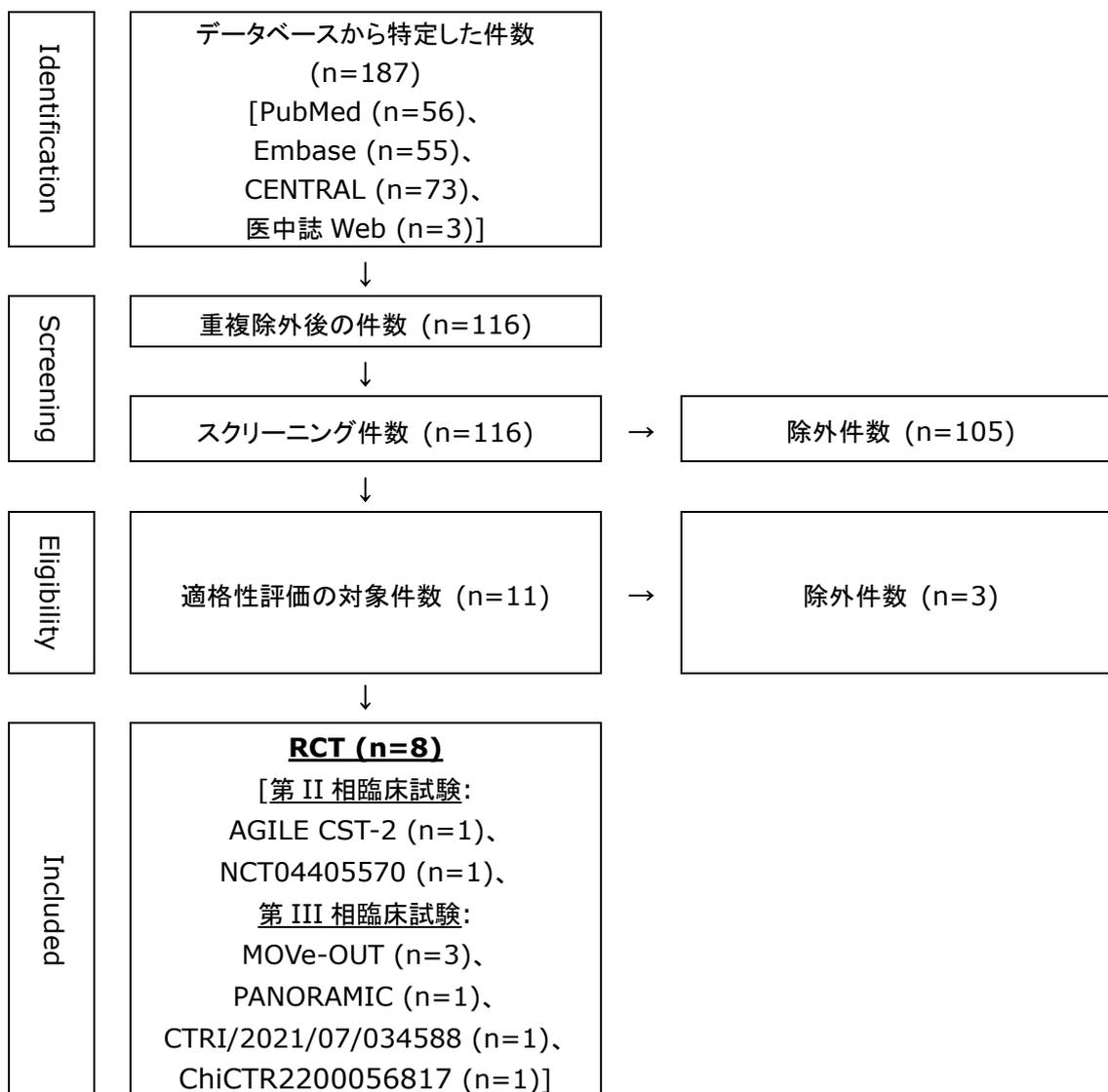


図 2-1-6 フローチャート

### 2.1.7 臨床試験の概要

表 2-1-7-1 臨床試験の概要

試験名	AGILE CST-2
書誌情報	Khoo SH, FitzGerald R, Saunders G, Middleton C, Ahmad S, Edwards CJ, et al. Molnupiravir versus placebo in unvaccinated and vaccinated patients with early SARS-CoV-2 infection in the UK (AGILE CST-2): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. Lancet Infect Dis. 2023;23(2):183-95.(5)
臨床試験登録情報	NCT04746183
試験を実施した場所	イギリス
試験の登録期間	2020年11月～2022年3月
対象集団	軽症～中等症の COVID-19 外来患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>18歳以上</li> <li>症状発現から5日以内</li> <li>コントロール不良の慢性疾患がない</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>妊婦または授乳中</li> <li>重度の慢性腎臓病または透析患者</li> <li>肝機能不全または腎機能障害</li> <li>入院、酸素投与、人工呼吸器等の介入を必要とする呼吸器疾患</li> </ul>
介入方法の詳細	モルヌピラビル(800mg1日2回5日間経口投与)+標準治療(n=90)
比較対照の詳細	プラセボ+標準治療 (n=90)
試験デザイン	第II相、多施設共同、無作為化比較試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	ランダム化から PCR 陰性までの時間
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>29日目まで死亡率</li> <li>29日目まで入院率</li> <li>安全性、等</li> </ul>
有効性	<p>モルヌピラビル群 (n=90)、プラセボ群 (n=90)</p> <p>ランダム化から PCR 陰性までの時間の中央値 (95% CI):</p> <p>モルヌピラビル群: 8日 (8 to 9) VS プラセボ群: 11日 (10 to 11)</p> <p>HR 1.30 (95% CI:0.92 to 1.71)</p> <p>29日目までの入院:</p>

	<p>モルヌピラビル群: 0% VS プラセボ群: 4%</p> <p><u>29日目までの死亡:</u></p> <p>モルヌピラビル群: 0% VS プラセボ群: 0%</p>
安全性	<p><u>グレード 3 以上 AE:</u></p> <p>モルヌピラビル群: 1% VS プラセボ群: 3%</p> <p><u>グレード 3 以上 SAE:</u></p> <p>モルヌピラビル群: 0% VS プラセボ群: 1%</p>
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

表 2-1-7-2 臨床試験の概要

試験名	Fischer 2022
書誌情報	Fischer WA, 2nd, Eron JJ, Jr., Holman W, Cohen MS, Fang L, Szewczyk LJ, et al. A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. Sci Transl Med. 2022;14(628):eabl7430.(6)
臨床試験登録情報	NCT04405570
試験を実施した場所	米国
試験の登録期間	2020年6月～2021年1月
対象集団	軽症～中等症のCOVID-19外来患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SARS-CoV-2のワクチン接種</li> <li>• 18歳以上</li> <li>• 症状発現から7日以内</li> </ul>
主な除外基準	記載なし
介入方法の詳細	<ul style="list-style-type: none"> <li>• モルヌピラビル 200mg 1日2回5日間 (n=23)</li> <li>• モルヌピラビル 400mg 1日2回5日間 (n=62)</li> <li>• モルヌピラビル 800mg 1日2回5日間 (n=55)</li> </ul>
比較対照の詳細	プラセボ (n=62)
試験デザイン	第IIa相、多施設共同、無作為化比較試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ウイルスRNAクリアランスまでの時間</li> <li>• グレード3以上のAE</li> </ul>
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 患者報告のCOVID-19の重症度</li> <li>• 患者報告の症状持続時間</li> </ul>
有効性	モルヌピラビル 800mg 群 (n=55)、プラセボ群 (n=62) ウイルスRNAクリアランスまでの時間 (中央値、95% CI): モルヌピラビル 800mg 群:14.0日 (13.0-14.0) VS プラセボ群:15.0日 (15.0-27.0) p= 0.013
安全性	グレード3以上のAE: モルヌピラビル 800mg 群: 7.3% VS プラセボ群: 8.1%
日本人集団における有効性	NA

日本人集団における安全性	NA
--------------	----

表 2-1-7-3 臨床試験の概要

試験名	MOVE-OUT
書誌情報	Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med. 2022;386(6):509-20.(7)
臨床試験登録情報	NCT04575597
試験を実施した場所	日本を含まない 20 か国
試験の登録期間	2021 年 5 月～2021 年 11 月
対象集団	軽症～中等症の COVID-19 外来患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 歳以上</li> <li>• 症状発現から 5 日以内</li> <li>• 1 つ以上の COVID-19 症状を有する</li> <li>• 重症化リスク因子を有する (60 歳以上、活動性のがん、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患、BMI<math>\geq</math>30、重篤な心疾患、糖尿病)</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 48 時間以内に COVID-19 による入院の可能性がある</li> <li>• 透析患者または eGFR<math>&lt;</math>30 mL/min/1.73m<sup>2</sup></li> <li>• 妊婦</li> <li>• 重度の好中球減少症(好中球絶対数<math>&lt;</math>500/ mL)</li> <li>• 血小板数<math>&lt;</math>100,000/<math>\mu</math>L</li> <li>• SARS-CoV-2 のワクチン接種</li> </ul>
介入方法の詳細	モルヌピラビル 800 mg 1 日 2 回 5 日間 (n=716)
比較対照の詳細	プラセボ (n=717)
試験デザイン	第 III 相、多施設共同、無作為化比較試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mITT 集団(無作為化後、モルヌピラビルまたはプラセボを 1 回以上投与され、初回投与前に入院していない集団)における 29 日目までの入院または死亡</li> <li>• AE</li> </ul>
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 29 日目までの WHO 11-point Clinical Progression Scale</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者報告の COVID-19 の兆候及び症状</li> </ul>
有効性	<p><u>29 日目までの入院または死亡:</u></p> <p>中間解析:</p> <p>モルヌピラビル群: 7.3% (28/385) VS プラセボ群: 14.1% (53 /377) 群間差 -6.8 (95% CI: -11.3 to -2.4)、p=0.001</p> <p>Post-hoc:</p> <p>モルヌピラビル群: 6.8% (48/709) VS プラセボ群: 9.7% (68 /699) 群間差 -3.0 (95% CI: -5.9 to -0.1)、p=0.001</p>
安全性	<p>Post-hoc AE 発生割合:</p> <p>モルヌピラビル群: 30.4% (216/710) VS プラセボ群: 33.0% (231/701)</p>
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

表 2-1-7-4 臨床試験の概要

試験名	MOVE-OUT
書誌情報	Johnson MG, Puenpatom A, Moncada PA, Burgess L, Duke ER, Ohmagari N, et al. Effect of Molnupiravir on Biomarkers, Respiratory Interventions, and Medical Services in COVID-19 : A Randomized, Placebo-Controlled Trial. Ann Intern Med. 2022;175(8):1126-34.(8)
臨床試験登録情報	MOVE-OUT と同じ(表 2-1-7-3 と同じ)
試験を実施した場所	
試験の登録期間	
対象集団	
適格基準	
主な除外基準	
介入方法の詳細	
比較対照の詳細	
試験デザイン	
盲検化法	
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性評価の対象集団におけるベースラインから 29 日目までの CRP 濃度、及び SpO2 の平均変化量</li> <li>mITT 集団における呼吸介入の使用、及び急性期治療の受診</li> </ul>
主な副次的評価項目	記載なし
有効性	<p><u>安全性評価の対象集団(モルヌピラビル群 n=710、プラセボ群 n=701)におけるベースラインから 29 日目までの CRP 濃度の平均変化量:</u>          モルヌピラビル群: -14.69 VS プラセボ群: -12.32</p> <p><u>安全性評価の対象集団におけるベースラインから 29 日目までの SpO2 の平均変化量:</u>          モルヌピラビル群: 0.76 VS プラセボ群: 0.69</p> <p><u>mITT 集団(モルヌピラビル群 n=709、プラセボ群 n=699)における呼吸介入の使用:</u></p>

	プラセボ群に対するモルヌピラビル群の RRR: 34.3% (95% CI:4.3 to 54.9) <u>mITT 集団における急性期治療の受診:</u> プラセボ群に対するモルヌピラビル群の RRR (95% CI): 32.1% (4.4 to 51.7)
安全性	NA
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

表 2-1-7-5 臨床試験の概要

試験名	MOVE-OUT
書誌情報	Johnson MG, Strizki JM, Brown ML, Wan H, Shamsuddin HH, Ramgopal M, et al. Molnupiravir for the treatment of COVID-19 in immunocompromised participants: efficacy, safety, and virology results from the phase 3 randomized, placebo-controlled MOVE-OUT trial. Infection. 2023;1-12.(9)
臨床試験登録情報	NCT04575597
試験を実施した場所	MOVE-OUTと同じ(表 2-1-7-3と同じ)
試験の登録期間	同上
対象集団	免疫不全者で、軽症～中等症の COVID-19 外来患者
適格基準	MOVE-OUTと同じ
主な除外基準	同上
介入方法の詳細	モルヌピラビル 800mg を 1 日 2 回 5 日間 (N=24)
比較対照の詳細	プラセボを 1 日 2 回 5 日間 (N=31)
試験デザイン	MOVE-OUTと同じ
盲検化法	同上
主要評価項目	同上
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>29 日目までの WHO 11-point Clinical Progression Scale</li> <li>患者報告の COVID19 の兆候及び症状</li> </ul>
有効性	モルヌピラビル群 (n=31)、プラセボ群 (n=24) <u>29 日目までの入院または死亡:</u> モルヌピラビル群: 22.6%VS プラセボ群: 8.3% 群間差 -14.2 (95% CI: -33.5 to 6.6)
安全性	<u>AE 発生割合:</u> モルヌピラビル群: 45.2% VS プラセボ群: 25.0%
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

表 2-1-7-6 臨床試験の概要

試験名	PANORAMIC
書誌情報	Butler CC, Hobbs FDR, Gbinigie OA, Rahman NM, Hayward G, Richards DB, et al. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. Lancet. 2023;401(10373):281-93.(10)
臨床試験登録情報	ISRCTN30448031
試験を実施した場所	イギリス
試験の登録期間	2022年3月～2022年4月
対象集団	軽症～中等症の COVID-19 外来患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18歳以上</li> <li>• 症状発現から5日以内</li> <li>• 1つ以上の COVID-19 症状を有する</li> <li>• 50歳以上、あるいは18歳以上で合併症を有する(免疫抑制、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患、BMI<math>\geq</math>35、慢性心疾患、慢性血管疾患、慢性肝疾患、糖尿病、慢性神経疾患、重度の学習障害、重度の精神疾患、ダウン症、固形臓器、骨髄、幹細胞移植患者、ケアホーム入居者、その他臨床的に脆弱と判断された患者)</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 妊婦または授乳中</li> </ul>
介入方法の詳細	モルヌピラビル 800mg1日2回5日間+標準治療 (n=12,529)
比較対照の詳細	標準治療 (n=12,525)
試験デザイン	多施設共同、無作為化比較試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 28日目までの入院または死亡</li> </ul>
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 患者報告の症状回復までの時間</li> <li>• 医療、または福祉サービスの利用</li> <li>• 安全性</li> </ul>
有効性	モルヌピラビル群 (n=12,529)、標準治療群 (n=12,525) 28日目までの入院または死亡:

	<p>モルヌピラビル群 1% VS 標準治療 1%</p> <p>OR: 1.06 (95% CI:0.81 to 1.41)</p> <p><u>患者報告の初回復までの時間 (中央値、IQR):</u></p> <p>モルヌピラビル群 9日(5-23) VS 標準治療群 15日(7-未到達)</p> <p>OR: 1.36 (95% CI:1.32 to 1.40)</p> <p><u>NHS111 サービスの利用:</u></p> <p>モルヌピラビル群 5% VS 標準治療群 6%</p> <p>OR: 0.72 (95% CI:0.64 to 0.80)</p>
安全性	<p><u>SAE 発生割合:</u></p> <p>モルヌピラビル群 0.4% VS 標準治療群 0.3%</p>
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

表 2-1-7-7 臨床試験の概要

試験名	Sinha 2022
書誌情報	Sinha S, N K, Suram VK, Chary SS, Naik S, Singh VB, et al. Efficacy and Safety of Molnupiravir in Mild COVID-19 Patients in India. Cureus. 2022;14(11):e31508.(11)
臨床試験登録情報	CTRI/2021/07/034588
試験を実施した場所	インド
試験の登録期間	2021年5月～2021年8月
対象集団	軽症の COVID-19 外来患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>18歳以上 60歳以下</li> <li>症状発現から 5日以内</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>中等度から重度の COVID-19 (SpO<sub>2</sub> ≤ 93%、または呼吸数 ≥ 24 回/分)</li> <li>重度の肝疾患</li> <li>活動性の C 型肝炎、B 型肝炎</li> <li>HIV</li> <li>急性膵炎、慢性膵炎の既往</li> <li>重度の腎障害、または腎代替療法を継続的に受けている</li> </ul>
介入方法の詳細	モルヌピラビル (800mg1日2回5日間) + 標準治療 (n=608)
比較対照の詳細	標準治療 (n=610)
試験デザイン	第 III 相、多施設、無作為化比較試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>14日目までの入院</li> <li>AE</li> </ul>
主な副次的評価項目	記載無し
有効性	<p>モルヌピラビル群(n=608)、標準治療群(n=610)</p> <p>14日目までの入院:</p> <p>モルヌピラビル群 1.48% VS 標準治療群 4.26%</p> <p>群間差 -2.78(95% CI: -4.65 to -0.90)、p=0.0053</p>
安全性	<p>AE 発生割合:</p> <p>モルヌピラビル群 4.8% VS 標準治療群 2.6%</p>

日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

表 2-1-7-8 臨床試験の概要

試験名	Zou 2022
書誌情報	Zou R, Peng L, Shu D, Zhao L, Lan J, Tan G, et al. Antiviral Efficacy and Safety of Molnupiravir Against Omicron Variant Infection: A Randomized Controlled Clinical Trial. Front Pharmacol. 2022;13:939573.(12)
臨床試験登録情報	ChiCTR2200056817
試験を実施した場所	中国
試験の登録期間	2022年3月～2022年3月
対象集団	軽症～中等症の COVID-19 外来患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>18歳以上 80歳以下</li> <li>症状発現から5日以内</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>重度の嘔吐やそれ以外の理由によって経口治療が困難</li> <li>妊婦または授乳中</li> <li>抗体療法、血漿療法、SARS-CoV-2 に対するその他の治療薬の治療歴</li> </ul>
介入方法の詳細	モルヌピラビル (800mg1日2回5日間)+標準治療 (n=76)
比較対照の詳細	標準治療 (n=31)
試験デザイン	第 III 相、無作為化比較試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	ウイルス RNA 消失までの時間
主な副次的評価項目	5日、7日、10日目における SARS-CoV-2 ウイルス陰性化
有効性	モルヌピラビル群 (n=76)、標準治療群 (n=31) <u>ウイルス RNA 消失までの時間の中央値 (95% CI):</u> モルヌピラビル群 9日(7 to 9) VS 標準治療群 10日 (9 to 11) p=0.0092
安全性	<u>グレード 3 以上の AE 発生割合:</u> モルヌピラビル群 0% VS 標準治療群 0%
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

## 2.2 製造販売業者によるシステマティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要

### 2.2.1 製造販売業者によるシステマティックレビューについて

製造販売業者は、COVID-19 外来患者を対象とし、比較対照技術はモルヌピラビル含む抗ウイルス薬、中和抗体薬、免疫抑制・調節薬の薬物療法を対象とした幅広い条件で SR を実施した。費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みにおける分析対象集団は「重症化リスク因子を有する SARS-CoV-2 による感染症(COVID-19)患者」であったが、製造販売業者の SR では外来患者に限定したりサーチクエスチョンの設定が行われていた。一方で、介入については分析枠組みよりも広くエビデンスの検索が行われていた。製造販売業者の SR は必ずしも分析枠組みと合致するものではなかったが、追加的有用性の評価に重要な論文はすべて含まれていた。

### 2.2.2 製造販売業者の実施したシステマティックレビューとの結果の差異について

- 製造販売業者による SR の結果、COVID-19 患者を対象とした抗ウイルス薬、中和抗体薬、免疫抑制・調節薬の薬物療法の RCT の原著論文等を 86 件(60 試験)特定した。このうち、モルヌピラビルと標準治療を比較した第 II 相 RCT として、AGILE CST-2 試験、NCT04405570 を特定した。第 III 相 RCT は、MOVE-OUT 試験、CTRI/2021/07/034588、ChiCTR2200056817 を特定した。SR 終了後に PANORAMIC 試験を特定した。
- 公的分析の SR においても第 II 相 RCT として、AGILE CST-2 試験と NCT04405570 が特定され、第 III 相 RCT として、MOVE-OUT 試験、PANORAMIC 試験、ChiCTR2200056817 が特定された。
- また、製造販売業者は 2020 年 1 月から 2022 年 12 月までの期間を対象として、SR を実施した。一方、公的分析では、2023 年 6 月までの期間を分析対象としたために、製造販売業者が実施した SR 以降に出版された原著論文として、新たに、MOVE-OUT のサブグループ解析(9)、CTRI/2021/07/034588 の原著論文(11)を特定した。
- なお、CTRI/2021/07/034588 は製造販売業者による SR において、学会抄録として特定されていた。
- また、モルヌピラビル(ラゲブリオカプセル 200mg)の添付文書における用法及び用量に関連する注意として、「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」とされている。公的分析が特定した NCT04575584、jRCT2031200404、及び EUCTR2020-003367-26-GB は下記原著論文の臨床試験登録情報であり、症状発現から 6 日目以降に投与を開始した患者が研究参加者に含まれている臨床試験であった。そのため、当該 3 件はモルヌピラビルの追加的

有用性評価に適していないと考えられた。

Arribas, José R, Bhagani S, Lobo SM, Khaertynova I, Mateu L, et al.  
Randomized trial of molnupiravir or placebo in patients hospitalized with  
Covid-19. NEJM Evidence. 2022;1(2).

**【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】**

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

- 完全に一致している。
- おおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な論文はすべて含まれている。
- 結果に解離があり、追加的有用性評価に重要な文献が欠けている。
- その他( )

## 2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

### 2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価

製造販売業者は、下記を根拠として、モルヌピラビルは標準治療に対して追加的有用性を有すると主張した。

- COVID-19 外来患者におけるモルヌピラビルの有効性を、入院又は死亡を主要アウトカムとして評価した RCT は、MOVE-OUT 試験と PANORAMIC 試験に限られる。しかし、2 試験の異質性、例数の偏りを考慮すると 2 試験の統合は不適切である。
- PANORAMIC 試験の対象集団において重症化リスク因子(合併症)の保有割合が 69%であったこと、標準治療群に中和抗体やレムデシビルの使用が許容されていたことから、当該試験において、入院又は死亡リスクに関してモルヌピラビルの優越性を証明することは、困難であった。
- MOVE-OUT 第Ⅲ相試験の中間解析の結果、主要評価項目である無作為化 29 日目までの入院又は死亡の患者割合は、モルヌピラビル群 7.3%、プラセボ群 14.1%、群間差は-6.8%(95% CI:-11.3 to -2.4)であり、プラセボ群に対するモルヌピラビル群の優越性が示された。
- MOVE-OUT 第Ⅲ相試験において、モルヌピラビルの安全性は、標準治療と同程度であった。AE 発生割合は、モルヌピラビル群 30.4%、プラセボ群 33.0%と両群で同程度であった。有害事象による投与中止は、モルヌピラビル群 1.4%、プラセボ群 2.9%であった。
- MOVE-OUT 試験の有効性評価の結果は、重症化リスクを有する COVID-19 外来患者を対象に、無治療に対するモルヌピラビルの有効性を評価した観察研究によって支持された。米国退役軍人保険のデータベースを用いた Target Trial Emulation 法による有効性評価(13)の結果、30 日目までの入院又は死亡割合は、モルヌピラビル群 2.7%、無治療群 3.8%、RR は 0.72(95% CI:0.64 to 0.79)と、MOVE-OUT 試験で示された HR 0.69(95% CI:0.48 to 1.01)と MOVE-OUT 試験の結果に近かった。

### 2.3.2 公的分析におけるレビュー結果

公的分析の SR で特定された臨床試験において、入院又は死亡を主要評価項目とした第 III 相臨床試験は、MOVE-OUT 試験、PANORAMIC 試験、及び CTRI/2021/07/034588 の 3 試験であった。しかし、製造販売業者が追加的有用性の主な根拠とした MOVE-OUT 試験はデルタ株、ミュー株、及びガンマ株等の環境下における新型コロナワクチン未接種者を対象とした臨床試験であった。また、CTRI/2021/07/034588 も同様に、研究実施期間からデルタ株、ミュー株、及びガンマ株等の環境下において実施された臨床試験であった。しかし、公的分析期間中に

おける主な流行株はオミクロン株であったことに加えて、新型コロナワクチン接種率(1回以上接種)が8割を超えていたことから(14)、当該2試験は本邦の臨床実態とは状況が異なることが考えられた。そのため、公的分析では、オミクロン株環境下において、ワクチン接種者を対象として実施された PANORAMIC 試験を中心にモルヌピラビルの追加的有用性評価を行うこととした。

ただし本邦と英国において、主に用いられる重症化リスク因子の定義や標準治療の内容等が異なることに起因して、PANORAMIC 試験には、本邦においては必ずしも重症化リスク因子を有すると定義されない症例や、モルヌピラビル使用時に他の抗ウイルス薬や中和抗体薬等を併用した症例が含まれていた。本品目の評価において、この重症化リスク因子の定義や標準治療の内容の違いが考慮されないまま評価を進めることには課題があると考えられた。そのため、PANORAMIC 試験の著者(PANORAMIC Trial Collaborative Group)へ問い合わせを行い、本邦における重症化リスク因子の定義や標準治療の内容に合致した症例のみを抽出した上で、モルヌピラビルの評価を行うこととした。具体的に実施した解析手順及び結果を下記に示す(別添1参照)。なお、症例抽出後の統計学的解析等は全て PANORAMIC 試験原著論文において実施された方法に準じた。

#### **重症化リスク因子の定義に関する扱い(基本分析)**

PANORAMIC 試験の適格基準は、50歳以上あるいは特定の合併症を有する COVID-19 患者であり、本邦において主に用いられる定義に照らし合わせると、必ずしも重症化リスク因子を有すると定義されない症例が含まれていた。そのため、公的分析期間での最新版であった新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き・第10.0版における重症化リスク因子の定義に基づき、それらのリスク因子を有する症例のみを抽出した(表2-3-2-1)。新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き・第10.0版における重症化リスク因子の定義は、アメリカ疾病予防管理センターにおける定義に基づいて、重症化リスク因子をエビデンスレベルが高(Higher Risk[conclusive])から低(Mixed Evidence[inconclusive: no conclusions can be drawn from the evidence])に分類していた。本解析では、エビデンスレベルが高(Higher Risk[conclusive])に該当する重症化リスク因子を有する症例のみを抽出した。なお、各重症化リスク因子の定義方法は PANORAMIC 試験において用いられた方法に準じた。

表 2-3-2-1 重症化リスク因子の定義(基本分析)

<b>Risk factor</b>	<b>Diagnostic criteria or definition</b>
Older adults aged $\geq 65$ years	Aged $\geq 65$ years
Asthma	From free text and collected under lung disease.
Cancer (Hematologic malignancies)	From free text only. Mentions "blood cancer".
Cerebrovascular disease	From free text, mentions "stroke" or "cerebral aneurysm"
Chronic kidney disease (People receiving dialysis)	Collected as "long term kidney disease", not clear if receiving dialysis. Have counted anyone who has this checked.
Bronchiectasis	Collect "long term lung disease (including chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cystic fibrosis or asthma requiring at least daily use of inhalers)".
COPD (Chronic obstructive pulmonary disease)	Collected as lung disease
Interstitial lung disease	Collected as lung disease
Pulmonary embolism	Collected as lung disease
Pulmonary hypertension	Collected as lung disease
Cirrhosis	Collected as liver disease
Non-alcoholic fatty liver disease	Collected as liver disease
Alcoholic liver disease	Collected as liver disease
Autoimmune hepatitis	Collected as liver disease
Cystic fibrosis	Collected as lung disease
Diabetes mellitus, type 1	Collected as diabetes, not separated by type.
Diabetes mellitus, type 2	Collected as diabetes, not separated by type.
Down syndrome	Down syndrome
Heart conditions (such as heart	Defined as long term heart or vascular

failure, coronary artery disease, or cardiomyopathies)	disease
HIV (Human immunodeficiency virus)	Comes under weakened immune system or free text mentions HIV
Mood disorders, including depression	Collected under severe mental health disorder
Schizophrenia spectrum disorders	Free text mentions "Schizoaffective disorder" or collected under
Neurologic conditions limited to dementia	Collected as long term neurological disease (including dementia, stroke, epilepsy).
Obesity	Defined as BMI $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup>
Primary immunodeficiencies	Collected as weakened immune system due to a condition you were born with or due to disease or treatment (e.g. sickle cell, HIV, cancer, chemotherapy)
Smoking, current and former	Current only
Solid organ or blood stem cell transplantation	Collected as transplant
Use of corticosteroids or other immunosuppressive medications	Free text mentions "steroids" or "immunosuppressant"

### 標準治療に関する扱い(基本分析)

PANORAMIC 試験では、モルヌピラビル使用時に他の抗ウイルス薬や中和抗体薬等を併用した症例が含まれていた。そのため、モルヌピラビル使用時に下記薬剤を併用していた症例を除外した(表 2-3-2-2)。

表 2-3-2-2 モルヌピラビル以外の COVID-19 治療薬(基本分析)

Remdesivir	Tixagevimab/cilgavimab	Any other neutralizing antibody for COVID-19
Nirmatrelvir/ritonavir	Tocilizumab	Any other immunosuppressive medications for COVID-19
Ensitrelvir	Baricitinib	Favipiravir
Casirivimab/imdevimab	Dexamethasone	Ivermectin
Sotrovimab	Any other antiviral medications for COVID-19	

### 解析結果(基本分析)

重症化リスク因子を有する症例の抽出とモルヌピラビル以外の COVID-19 治療薬を併用した症例を除外した結果、18,274 例(モルヌピラビル群:9,120 例及び標準治療群:9,154 例)が解析対象となった(図 2-3-2-1)。本解析対象における平均年齢は 56.8 歳、男性 7,683 例(42.0%)であった(図 2-3-2-2)。

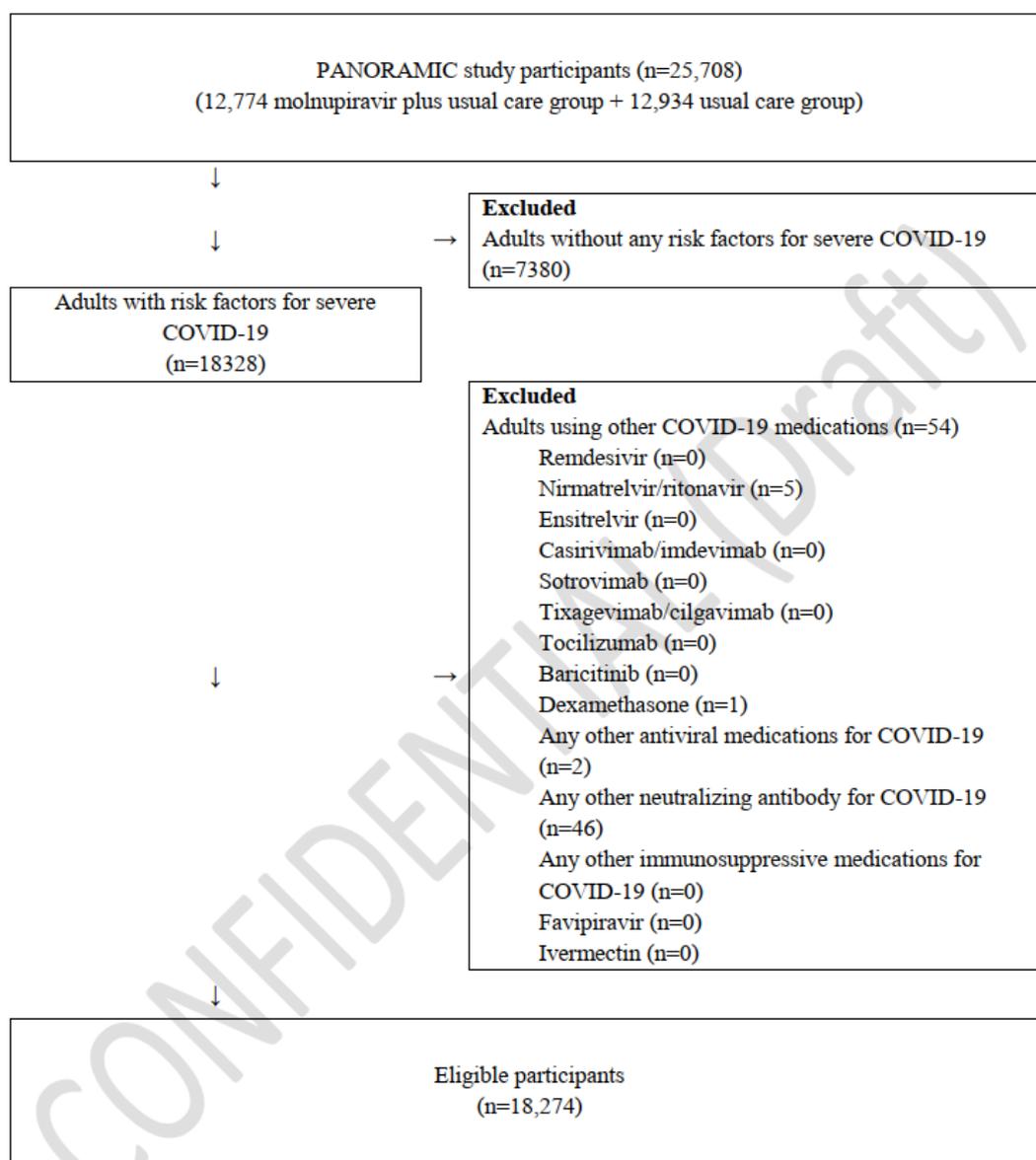


図 2-3-2-1 解析対象者選定のフローチャート(基本分析)

	Molnupiravir plus usual care (N=9120)	Usual Care (N=9154)	Overall (N=18274)
Age, mean(SD) [min,max]	56.9 (14.4) [18.0 to 99.0]	56.7 (14.7) [18.0 to 98.0]	56.8 (14.5) [18.0 to 99.0]
Sex, n(%)			
<i>Female</i>	5267 (57.8%)	5319 (58.1%)	10586 (57.9%)
<i>Male</i>	3851 (42.2%)	3832 (41.9%)	7683 (42.0%)
<i>Other</i>	2 (0.0%)	3 (0.0%)	5 (0.0%)
Days from randomisation to reporting receipt of medication*, median(IQR)	2.0 (2.0 to 2.0) [0.0 to 7.0]	N/A	2.0 (2.0 to 2.0) [0.0 to 7.0]
Days from start of symptoms to taking medication*, median(IQR)	4.0 (3.0 to 5.0) [1.0 to 29.0]	N/A	4.0 (3.0 to 5.0) [1.0 to 29.0]
<i>Data unavailable, n(%)</i>	7163 (78.5%)	0 (0.0%)	7163 (39.2%)
Ethnicity category, n(%)			
<i>White</i>	8589 (94.2%)	8596 (93.9%)	17185 (94.0%)
<i>Asian</i>	257 (2.8%)	318 (3.5%)	575 (3.1%)
<i>Mixed Race</i>	150 (1.6%)	138 (1.5%)	288 (1.6%)
<i>Black</i>	54 (0.6%)	52 (0.6%)	106 (0.6%)
<i>Other</i>	70 (0.8%)	50 (0.5%)	120 (0.7%)
NHS priority category, n(%)			
<i>Aged ≥80</i>	256 (2.8%)	271 (3.0%)	527 (2.9%)
<i>Aged ≥75 and &lt;80</i>	537 (5.9%)	573 (6.3%)	1110 (6.1%)
<i>Aged ≥70 and &lt;75 OR Aged ≥18 and &lt;70 and clinically extremely vulnerable</i>	1115 (12.2%)	1108 (12.1%)	2223 (12.2%)
<i>Aged ≥65 and &lt;70 and not clinically extremely vulnerable</i>	1488 (16.3%)	1463 (16.0%)	2951 (16.1%)
<i>Aged ≥18 and &lt;65 in an at risk group</i>	5577 (61.2%)	5582 (61.0%)	11159 (61.1%)
<i>Aged ≥60 and &lt;65 and not clinically extremely vulnerable or in an at risk group</i>	37 (0.4%)	35 (0.4%)	72 (0.4%)
<i>Aged ≥55 and &lt;60 and not clinically extremely vulnerable or in an at risk group</i>	43 (0.5%)	56 (0.6%)	99 (0.5%)
<i>Aged ≥50 and &lt;55 and not clinically extremely vulnerable or in an at risk group</i>	67 (0.7%)	66 (0.7%)	133 (0.7%)
Predicted risk quintile, n(%)			
1 ( <i>lowest risk</i> )	623 (6.8%)	633 (6.9%)	1256 (6.9%)
2	1810 (19.8%)	1780 (19.4%)	3590 (19.6%)
3	2108 (23.1%)	2157 (23.6%)	4265 (23.3%)
4	2442 (26.8%)	2439 (26.6%)	4881 (26.7%)
5 ( <i>highest risk</i> )	2137 (23.4%)	2145 (23.4%)	4282 (23.4%)
Confirmed PCR positive, n(%)	4267 (46.8%)	4161 (45.5%)	8428 (46.1%)
IMD quintile, n(%)			
( <i>Most deprived</i> ) 1	985 (10.8%)	930 (10.2%)	1915 (10.5%)
2	1427 (15.6%)	1466 (16.0%)	2893 (15.8%)
3	1838 (20.2%)	1833 (20.0%)	3671 (20.1%)

図 2-3-2-2 PANORAMIC 試験から抽出した症例の背景因子(基本分析)

	Molnupiravir plus usual care (N=9120)	Usual Care (N=9154)	Overall (N=18274)
4	2248 (24.6%)	2238 (24.4%)	4486 (24.5%)
(Least deprived) 5	2590 (28.4%)	2640 (28.8%)	5230 (28.6%)
Data unavailable, n(%)	32 (0.4%)	47 (0.5%)	79 (0.4%)
Took at least 4 doses IMP, n(%)	8412 (92.2%)		8412 (46.0%)
Received vaccination, n(%)	9015 (98.8%)	9064 (99.0%)	18079 (98.9%)
Number of COVID-19 vaccine doses, n(%)			
1	67 (0.7%)	72 (0.8%)	139 (0.8%)
2	369 (4.0%)	329 (3.6%)	698 (3.8%)
3	8361 (91.7%)	8440 (92.2%)	16801 (91.9%)
4	218 (2.4%)	223 (2.4%)	441 (2.4%)
Data unavailable, n(%)	105 (1.2%)	90 (1.0%)	195 (1.1%)
Smoker, n(%)	787 (8.6%)	799 (8.7%)	1586 (8.7%)
Baseline Symptoms			
Shortness of breath, n(%)			
No problem	4011 (44.0%)	3948 (43.1%)	7959 (43.6%)
Minor problem	3289 (36.1%)	3393 (37.1%)	6682 (36.6%)
Moderate problem	1585 (17.4%)	1577 (17.2%)	3162 (17.3%)
Major problem	235 (2.6%)	236 (2.6%)	471 (2.6%)
Fatigue, n(%)			
No problem	853 (9.4%)	836 (9.1%)	1689 (9.2%)
Minor problem	3251 (35.6%)	3254 (35.5%)	6505 (35.6%)
Moderate problem	3672 (40.3%)	3694 (40.4%)	7366 (40.3%)
Major problem	1344 (14.7%)	1370 (15.0%)	2714 (14.9%)
Muscle ache, n(%)			
No problem	2501 (27.4%)	2384 (26.0%)	4885 (26.7%)
Minor problem	3051 (33.5%)	3295 (36.0%)	6346 (34.7%)
Moderate problem	2724 (29.9%)	2649 (28.9%)	5373 (29.4%)
Major problem	844 (9.3%)	826 (9.0%)	1670 (9.1%)
Vomiting, n(%)			
No problem	7361 (80.7%)	7340 (80.2%)	14701 (80.4%)
Minor problem	1339 (14.7%)	1381 (15.1%)	2720 (14.9%)
Moderate problem	380 (4.2%)	371 (4.1%)	751 (4.1%)
Major problem	40 (0.4%)	62 (0.7%)	102 (0.6%)
Diarrhoea, n(%)			
No problem	7414 (81.3%)	7476 (81.7%)	14890 (81.5%)
Minor problem	1237 (13.6%)	1249 (13.6%)	2486 (13.6%)
Moderate problem	380 (4.2%)	358 (3.9%)	738 (4.0%)
Major problem	89 (1.0%)	71 (0.8%)	160 (0.9%)
Loss of smell or taste, n(%)			
No problem	6379 (69.9%)	6567 (71.7%)	12946 (70.8%)
Minor problem	1791 (19.6%)	1686 (18.4%)	3477 (19.0%)
Moderate problem	614 (6.7%)	600 (6.6%)	1214 (6.6%)

図 2-3-2-2 PANORAMIC 試験から抽出した症例の背景因子(基本分析) 続き

		Molnupiravir plus usual care (N=9120)	Usual Care (N=9154)	Overall (N=18274)
Headache, n(%)	<i>Major problem</i>	336 (3.7%)	301 (3.3%)	637 (3.5%)
	<i>No problem</i>	1912 (21.0%)	2015 (22.0%)	3927 (21.5%)
Dizziness, n(%)	<i>Minor problem</i>	3630 (39.8%)	3570 (39.0%)	7200 (39.4%)
	<i>Moderate problem</i>	2718 (29.8%)	2734 (29.9%)	5452 (29.8%)
	<i>Major problem</i>	860 (9.4%)	835 (9.1%)	1695 (9.3%)
	<i>No problem</i>	5820 (63.8%)	5748 (62.8%)	11568 (63.3%)
Abdominal pain, n(%)	<i>Minor problem</i>	2286 (25.1%)	2373 (25.9%)	4659 (25.5%)
	<i>Moderate problem</i>	855 (9.4%)	864 (9.4%)	1719 (9.4%)
	<i>Major problem</i>	159 (1.7%)	169 (1.8%)	328 (1.8%)
	<i>No problem</i>	7311 (80.2%)	7280 (79.5%)	14591 (79.8%)
Generally unwell, n(%)	<i>Minor problem</i>	1329 (14.6%)	1410 (15.4%)	2739 (15.0%)
	<i>Moderate problem</i>	417 (4.6%)	417 (4.6%)	834 (4.6%)
	<i>Major problem</i>	63 (0.7%)	47 (0.5%)	110 (0.6%)
	<i>No problem</i>	383 (4.2%)	381 (4.2%)	764 (4.2%)
Fever, n(%)	<i>Minor problem</i>	3449 (37.8%)	3521 (38.5%)	6970 (38.1%)
	<i>Moderate problem</i>	4160 (45.6%)	4138 (45.2%)	8298 (45.4%)
	<i>Major problem</i>	1128 (12.4%)	1114 (12.2%)	2242 (12.3%)
	<i>No problem</i>	3990 (43.8%)	4052 (44.3%)	8042 (44.0%)
Cough, n(%)	<i>Minor problem</i>	3428 (37.6%)	3481 (38.0%)	6909 (37.8%)
	<i>Moderate problem</i>	1541 (16.9%)	1464 (16.0%)	3005 (16.4%)
	<i>Major problem</i>	161 (1.8%)	157 (1.7%)	318 (1.7%)
	<i>No problem</i>	1004 (11.0%)	937 (10.2%)	1941 (10.6%)
Wellness score, mean(SD) [min,max]	<i>Minor problem</i>	4242 (46.5%)	4352 (47.5%)	8594 (47.0%)
	<i>Moderate problem</i>	3277 (35.9%)	3291 (36.0%)	6568 (35.9%)
	<i>Major problem</i>	597 (6.5%)	574 (6.3%)	1171 (6.4%)
	<i>No problem</i>	1004 (11.0%)	937 (10.2%)	1941 (10.6%)
People in household, n(%)	0	1245 (13.7%)	1236 (13.5%)	2481 (13.6%)
	1	4489 (49.2%)	4368 (47.7%)	8857 (48.5%)
	2	1376 (15.1%)	1409 (15.4%)	2785 (15.2%)
	3	1156 (12.7%)	1309 (14.3%)	2465 (13.5%)
	4	580 (6.4%)	547 (6.0%)	1127 (6.2%)
	5	274 (3.0%)	285 (3.1%)	559 (3.1%)
Taking inhaled corticosteroids, n(%)		2848 (31.2%)	3010 (32.9%)	5858 (32.1%)

図 2-3-2-2 PANORAMIC 試験から抽出した症例の背景因子(基本分析) 続き

	Molnupiravir plus usual care (N=9120)	Usual Care (N=9154)	Overall (N=18274)
Taking inhaled corticosteroids for COVID, n(%)	159 (1.7%)	143 (1.6%)	302 (1.7%)
Monoclonal antibodies for COVID, n(%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Comorbidities			
<i>Lung disease</i>	2989 (32.8%)	3161 (34.5%)	6150 (33.7%)
<i>Heart disease</i>	993 (10.9%)	952 (10.4%)	1945 (10.6%)
<i>Kidney disease</i>	222 (2.4%)	253 (2.8%)	475 (2.6%)
<i>Liver disease</i>	158 (1.7%)	143 (1.6%)	301 (1.6%)
<i>Neurological disease</i>	423 (4.6%)	432 (4.7%)	855 (4.7%)
<i>Learning disability</i>	33 (0.4%)	27 (0.3%)	60 (0.3%)
<i>Down's syndrome'</i>	24 (0.3%)	29 (0.3%)	53 (0.3%)
<i>Diabetes</i>	1473 (16.2%)	1507 (16.5%)	2980 (16.3%)
<i>Weakened immune system</i>	1110 (12.2%)	1055 (11.5%)	2165 (11.8%)
<i>Transplant recipient</i>	50 (0.5%)	60 (0.7%)	110 (0.6%)
<i>Obesity</i>	1957 (21.5%)	1932 (21.1%)	3889 (21.3%)
<i>Mental illness</i>	196 (2.1%)	220 (2.4%)	416 (2.3%)
<i>Hypertension</i>	2285 (25.1%)	2303 (25.2%)	4588 (25.1%)
<i>Other vulnerability</i>	1886 (20.7%)	1883 (20.6%)	3769 (20.6%)

\*Median and interquartile range presented for non-normally distributed variables.

図 2-3-2-2 PANORAMIC 試験から抽出した症例の背景因子(基本分析) 続き

本解析対象者において、モルヌピラビルの標準治療に対する主要評価項目(入院又は死亡)のオッズ比は 1.053 (95% CI:0.775 to 1.396)であった(図 2-3-2-3)。サブグループ解析の結果は図 2-3-2-4 に示す。

	Molnupiravir plus usual care (N=9120)	Usual care (N=9154)	Estimated treatment effect (95% BCI)	Probability of superiority
Hospitalization or death	92/8932 (1.0%)	87/8822 (1.0%)	1.053 (0.775 to 1.396)	0.3919
Deaths	3/8932	5/8822	Not estimable	
Hospitalizations	90/8932 (1.0%)	85/8822 (1.0%)	1.055 (0.773 to 1.413)	0.3963

\*OR < 1 favours molnupiravir

**図 2-3-2-3 主要評価項目の結果(基本分析)**

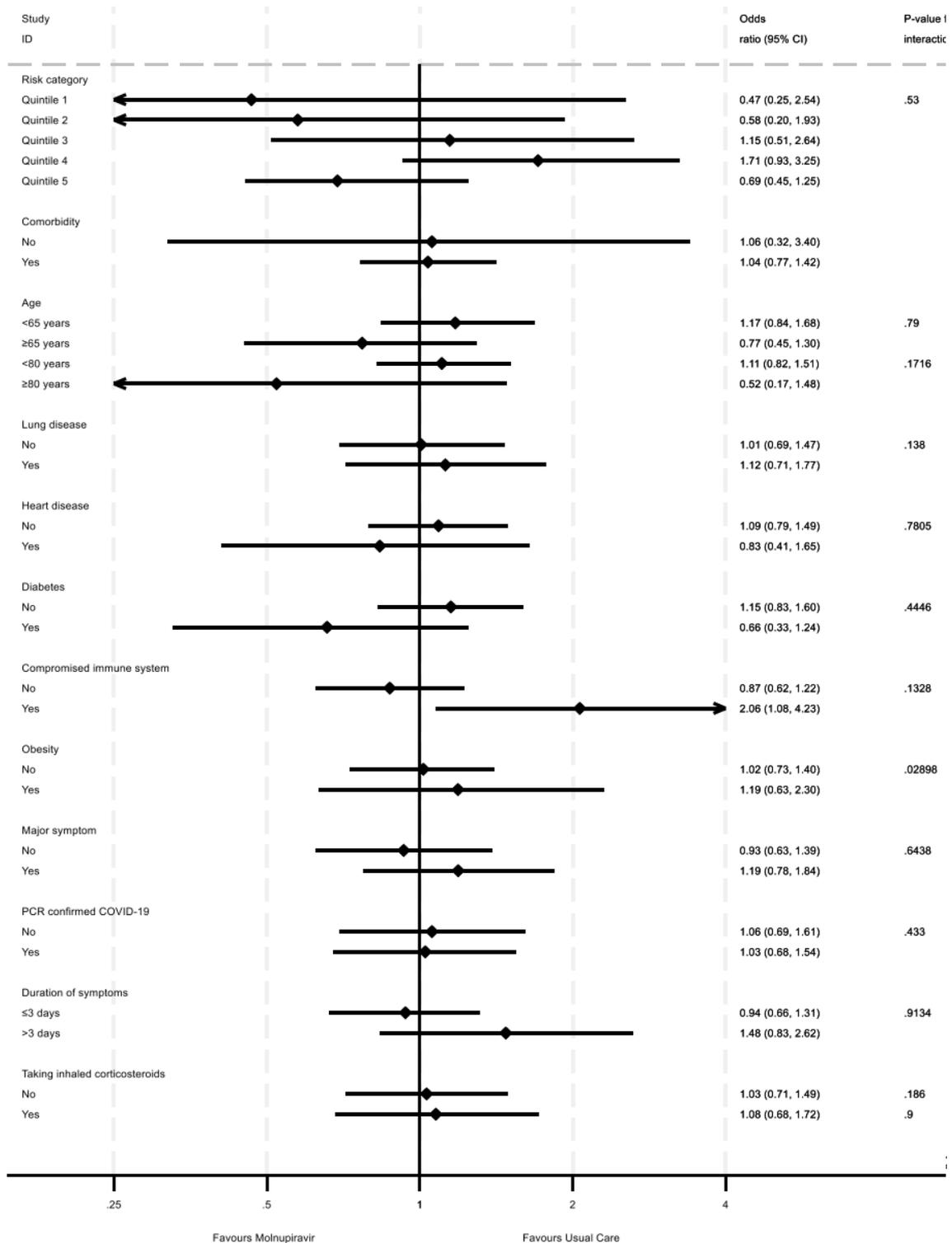


図 2-3-2-4 主要評価項目のサブグループ解析結果(基本分析)

## 感度分析

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き・第 10.0 版は公的分析期間中である 2023 年 8 月に公表されたものであるが、前版である第 9.0 版から第 10.0 版に更新に際して、当該資料内における重症化リスク因子の定義が大きく変更された。分析枠組み決定時(2022 年 11 月)では、第 8.1 版における重症化リスク因子の定義が臨床現場で用いられていた可能性があったことを考慮して(第 8.1 版と第 9.0 版では重症化リスク因子の定義に差異はない)、第 8.1 版及び第 9.0 版における重症化リスク因子の定義を適用させた場合の解析を感度分析として実施した(別添 2 参照)。

### 重症化リスク因子の定義と標準治療に関する扱い(感度分析)

感度分析として、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き・第 8.1 版及び第 9.0 版における重症化リスク因子の定義に基づき、それらのリスク因子を有する症例のみを抽出した(表 2-3-2-3)。なお、各重症化リスク因子の定義方法は PANORAMIC 試験において用いられた方法に準じた。また、標準治療に関する扱いは基本分析での解析方法に準じた(表 2-3-2-2)。

表 2-3-2-3 重症化リスク因子の定義(感度分析)

<b>Risk factor</b>	<b>Diagnostic criteria or definition</b>
Older adults aged ≥ 65 years	Aged ≥ 65 years
Cancer or chemotherapy	Free text field mentions “cancer”. Only current cancers included.
Chronic respiratory disease	Self-reported long term lung disease (including chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cystic fibrosis or asthma requiring at least daily use of inhalers)
Chronic kidney disease	Self-reported long term kidney disease
Diabetes	Self-reported diabetes
Hypertension (high blood pressure)	Self-reported high blood pressure
Chronic heart or vascular disease	Self-reported long term heart or vascular disease
Stroke	Self-reported long term neurological disease (including dementia, stroke, epilepsy) or free text mentions stroke
Obesity	BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup>
Current smoker	Current smoker
Solid organ, bone marrow and stem cell transplant recipients	Self-report have had a transplant (e.g. kidney, liver, heart, lung, bone marrow or stem cells)
Immunosuppression	Self-reported weakened immune system due to a condition you were born with or due to disease or treatment (e.g. sickle cell, HIV, cancer, chemotherapy)
HIV infection	Collected under immunosuppression

### 解析結果(感度分析)

重症化リスク因子を有する症例の抽出とモルヌピラビル以外の COVID-19 治療薬を併用した症例を除外した結果、16,134 例(モルヌピラビル群:8,088 例及び標準治療群:8,046 例)が解析対象となった(図 2-3-2-5)。本解析対象の背景因子は図 2-3-2-6 に示す。

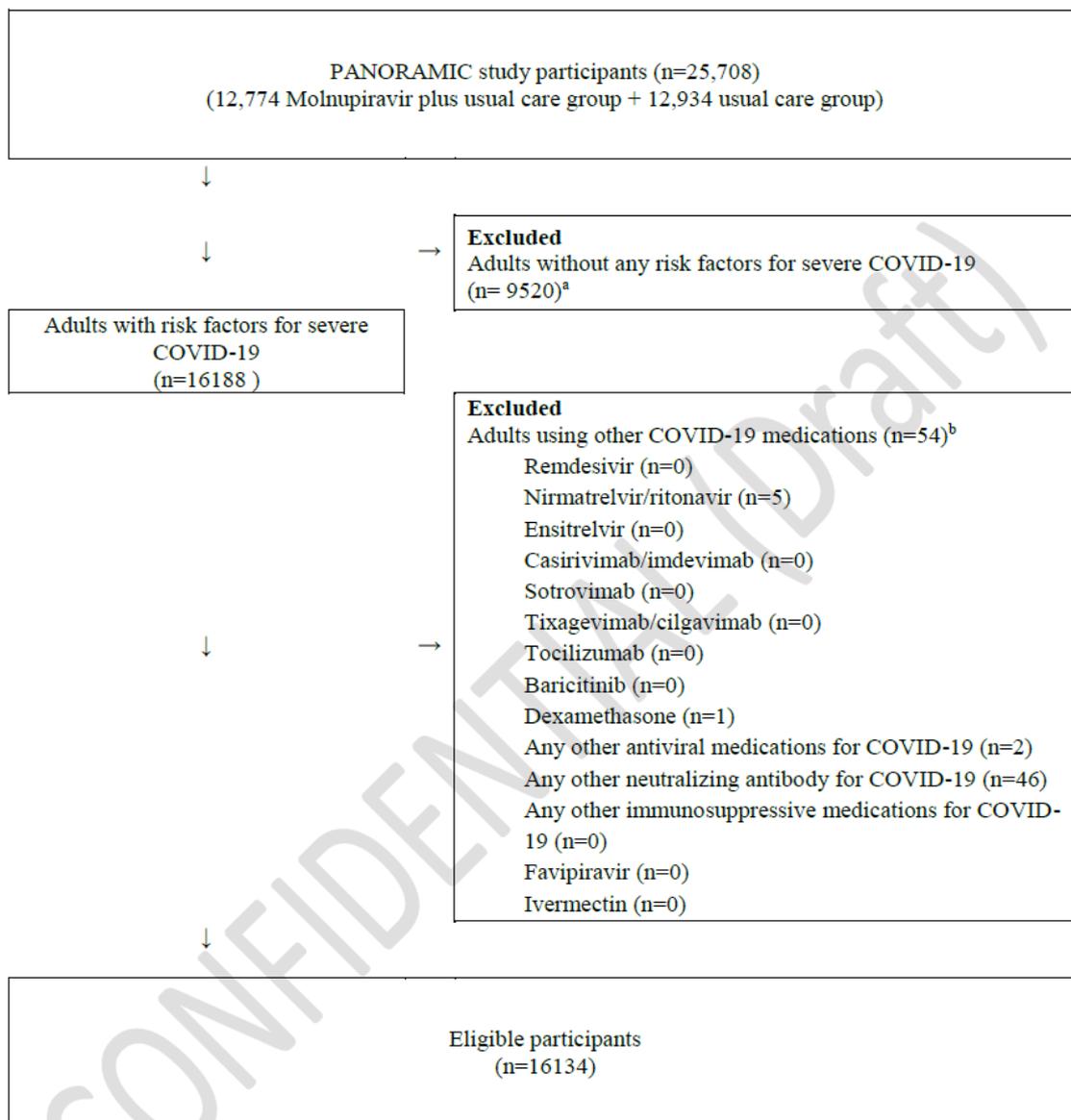


図 2-3-2-5 解析対象者選定のフローチャート(感度分析)

	Molnupiravir plus usual care (N=8088)	Usual Care (N=8046)	Overall (N=16134)
Age, mean(SD) [min,max]	59.2 (13.4) [18.0 to 99.0]	59.2 (13.6) [18.0 to 98.0]	59.2 (13.5) [18.0 to 99.0]
Sex, n(%)			
<i>Female</i>	4452 (55.0%)	4450 (55.3%)	8902 (55.2%)
<i>Male</i>	3634 (44.9%)	3595 (44.7%)	7229 (44.8%)
<i>Other</i>	2 (0.0%)	1 (0.0%)	3 (0.0%)
Days from randomisation to reporting receipt of medication*, median(IQR)	2.0 (2.0 to 2.0)	N/A	2.0 (2.0 to 2.0)
Days from start of symptoms to taking medication*, median(IQR)	4.0 (3.0 to 5.0)	N/A	4.0 (3.0 to 5.0)
<i>Data unavailable, n(%)</i>	6434 (79.5%)		6434 (39.9%)
Ethnicity category, n(%)			
<i>White</i>	7628 (94.3%)	7573 (94.1%)	15201 (94.2%)
<i>Asian</i>	233 (2.9%)	269 (3.3%)	502 (3.1%)
<i>Mixed Race</i>	117 (1.4%)	105 (1.3%)	222 (1.4%)
<i>Black</i>	53 (0.7%)	53 (0.7%)	106 (0.7%)
<i>Other</i>	57 (0.7%)	46 (0.6%)	103 (0.6%)
NHS priority category, n(%)			
<i>Aged ≥80</i>	256 (3.2%)	271 (3.4%)	527 (3.3%)
<i>Aged ≥75 and &lt;80</i>	537 (6.6%)	573 (7.1%)	1110 (6.9%)
<i>Aged ≥70 and &lt;75 OR Aged ≥18 and &lt;70 and clinically extremely vulnerable</i>	1115 (13.8%)	1108 (13.8%)	2223 (13.8%)
<i>Aged ≥65 and &lt;70 and not clinically extremely vulnerable</i>	1488 (18.4%)	1463 (18.2%)	2951 (18.3%)
<i>Aged ≥18 and &lt;65 in an at risk group</i>	4545 (56.2%)	4474 (55.6%)	9019 (55.9%)
<i>Aged ≥60 and &lt;65 and not clinically extremely vulnerable or in an at risk group</i>	37 (0.5%)	35 (0.4%)	72 (0.4%)
<i>Aged ≥55 and &lt;60 and not clinically extremely vulnerable or in an at risk group</i>	43 (0.5%)	56 (0.7%)	99 (0.6%)
<i>Aged ≥50 and &lt;55 and not clinically extremely vulnerable or in an at risk group</i>	67 (0.8%)	66 (0.8%)	133 (0.8%)
Predicted risk quintile, n(%)			
1 ( <i>lowest risk</i> )	623 (7.7%)	633 (7.9%)	1256 (7.8%)
2	1698 (21.0%)	1660 (20.6%)	3358 (20.8%)
3	1861 (23.0%)	1898 (23.6%)	3759 (23.3%)
4	2084 (25.8%)	2063 (25.6%)	4147 (25.7%)
5 ( <i>highest risk</i> )	1822 (22.5%)	1792 (22.3%)	3614 (22.4%)
Confirmed PCR positive, n(%)	3680 (45.5%)	3585 (44.6%)	7265 (45.0%)
IMD quintile, n(%)			
( <i>Most deprived</i> ) 1	835 (10.3%)	808 (10.0%)	1643 (10.2%)
2	1250 (15.5%)	1265 (15.7%)	2515 (15.6%)
3	1659 (20.5%)	1629 (20.2%)	3288 (20.4%)

図 2-3-2-6 PANORAMIC 試験から抽出した症例の背景因子(感度分析)

		Molnupiravir plus usual care (N=8088)	Usual Care (N=8046)	Overall (N=16134)
	4	2011 (24.9%)	1967 (24.4%)	3978 (24.7%)
	(Least deprived) 5	2305 (28.5%)	2340 (29.1%)	4645 (28.8%)
	Data unavailable, n(%)	28 (0.3%)	37 (0.5%)	65 (0.4%)
Took at least 4 doses IMP, n(%)		7495 (92.7%)		7495 (46.5%)
Received vaccination, n(%)		7994 (98.8%)	7974 (99.1%)	15968 (99.0%)
Number of COVID-19 vaccine doses, n(%)				
	1	54 (0.7%)	48 (0.6%)	102 (0.6%)
	2	290 (3.6%)	249 (3.1%)	539 (3.3%)
	3	7440 (92.0%)	7464 (92.8%)	14904 (92.4%)
	4	210 (2.6%)	213 (2.6%)	423 (2.6%)
	Data unavailable, n(%)	94 (1.2%)	72 (0.9%)	166 (1.0%)
Current smoker, n(%)		787 (9.7%)	799 (9.9%)	1586 (9.8%)
Baseline Symptoms				
Shortness of breath, n(%)				
	No problem	3871 (47.9%)	3786 (47.1%)	7657 (47.5%)
	Minor problem	2834 (35.0%)	2891 (35.9%)	5725 (35.5%)
	Moderate problem	1221 (15.1%)	1198 (14.9%)	2419 (15.0%)
	Major problem	162 (2.0%)	171 (2.1%)	333 (2.1%)
Fatigue, n(%)				
	No problem	803 (9.9%)	788 (9.8%)	1591 (9.9%)
	Minor problem	2960 (36.6%)	2952 (36.7%)	5912 (36.6%)
	Moderate problem	3187 (39.4%)	3186 (39.6%)	6373 (39.5%)
	Major problem	1138 (14.1%)	1120 (13.9%)	2258 (14.0%)
Muscle ache, n(%)				
	No problem	2264 (28.0%)	2155 (26.8%)	4419 (27.4%)
	Minor problem	2734 (33.8%)	2934 (36.5%)	5668 (35.1%)
	Moderate problem	2371 (29.3%)	2290 (28.5%)	4661 (28.9%)
	Major problem	719 (8.9%)	667 (8.3%)	1386 (8.6%)
Vomiting, n(%)				
	No problem	6603 (81.6%)	6564 (81.6%)	13167 (81.6%)
	Minor problem	1151 (14.2%)	1140 (14.2%)	2291 (14.2%)
	Moderate problem	298 (3.7%)	288 (3.6%)	586 (3.6%)
	Major problem	36 (0.4%)	54 (0.7%)	90 (0.6%)
Diarrhoea, n(%)				
	No problem	6599 (81.6%)	6593 (81.9%)	13192 (81.8%)
	Minor problem	1073 (13.3%)	1094 (13.6%)	2167 (13.4%)
	Moderate problem	331 (4.1%)	296 (3.7%)	627 (3.9%)
	Major problem	85 (1.1%)	63 (0.8%)	148 (0.9%)
Loss of smell or taste, n(%)				
	No problem	5660 (70.0%)	5802 (72.1%)	11462 (71.0%)
	Minor problem	1589 (19.6%)	1473 (18.3%)	3062 (19.0%)
	Moderate problem	541 (6.7%)	512 (6.4%)	1053 (6.5%)

図 2-3-2-6 PANORAMIC 試験から抽出した症例の背景因子(感度分析) 続き

		Molnupiravir plus usual care (N=8088)	Usual Care (N=8046)	Overall (N=16134)
Headache, n(%)	<i>Major problem</i>	298 (3.7%)	259 (3.2%)	557 (3.5%)
	<i>No problem</i>	1753 (21.7%)	1837 (22.8%)	3590 (22.3%)
	<i>Minor problem</i>	3293 (40.7%)	3205 (39.8%)	6498 (40.3%)
	<i>Moderate problem</i>	2316 (28.6%)	2337 (29.0%)	4653 (28.8%)
Dizziness, n(%)	<i>Major problem</i>	726 (9.0%)	667 (8.3%)	1393 (8.6%)
	<i>No problem</i>	5306 (65.6%)	5174 (64.3%)	10480 (65.0%)
	<i>Minor problem</i>	1946 (24.1%)	2034 (25.3%)	3980 (24.7%)
	<i>Moderate problem</i>	701 (8.7%)	699 (8.7%)	1400 (8.7%)
Abdominal pain, n(%)	<i>Major problem</i>	135 (1.7%)	139 (1.7%)	274 (1.7%)
	<i>No problem</i>	6541 (80.9%)	6466 (80.4%)	13007 (80.6%)
	<i>Minor problem</i>	1143 (14.1%)	1191 (14.8%)	2334 (14.5%)
	<i>Moderate problem</i>	359 (4.4%)	351 (4.4%)	710 (4.4%)
Generally unwell, n(%)	<i>Major problem</i>	45 (0.6%)	38 (0.5%)	83 (0.5%)
	<i>No problem</i>	347 (4.3%)	345 (4.3%)	692 (4.3%)
	<i>Minor problem</i>	3162 (39.1%)	3212 (39.9%)	6374 (39.5%)
	<i>Moderate problem</i>	3637 (45.0%)	3591 (44.6%)	7228 (44.8%)
Fever, n(%)	<i>Major problem</i>	942 (11.6%)	898 (11.2%)	1840 (11.4%)
	<i>No problem</i>	3563 (44.1%)	3583 (44.5%)	7146 (44.3%)
	<i>Minor problem</i>	3019 (37.3%)	3021 (37.5%)	6040 (37.4%)
	<i>Moderate problem</i>	1375 (17.0%)	1315 (16.3%)	2690 (16.7%)
Cough, n(%)	<i>Major problem</i>	131 (1.6%)	127 (1.6%)	258 (1.6%)
	<i>No problem</i>	837 (10.3%)	802 (10.0%)	1639 (10.2%)
	<i>Minor problem</i>	3811 (47.1%)	3805 (47.3%)	7616 (47.2%)
	<i>Moderate problem</i>	2910 (36.0%)	2968 (36.9%)	5878 (36.4%)
Wellness score, mean (SD) [min,max]	<i>Major problem</i>	530 (6.6%)	471 (5.9%)	1001 (6.2%)
		5.2 (1.7) [0.0 to 10.0]	5.2 (1.7) [0.0 to 10.0]	5.2 (1.7) [0.0 to 10.0]
People in household, n(%)	0	1106 (13.7%)	1127 (14.0%)	2233 (13.8%)
	1	4167 (51.5%)	4104 (51.0%)	8271 (51.3%)
	2	1211 (15.0%)	1197 (14.9%)	2408 (14.9%)
	3	938 (11.6%)	998 (12.4%)	1936 (12.0%)
	4	446 (5.5%)	412 (5.1%)	858 (5.3%)
	5	220 (2.7%)	208 (2.6%)	428 (2.7%)
Taking inhaled corticosteroids, n(%)		1607 (19.9%)	1696 (21.1%)	3303 (20.5%)
Taking inhaled corticosteroids for COVID, n(%)		93 (1.1%)	84 (1.0%)	177 (1.1%)

図 2-3-2-6 PANORAMIC 試験から抽出した症例の背景因子(感度分析) 続き

	Molnupiravir plus usual care (N=8088)	Usual Care (N=8046)	Overall (N=16134)
Monoclonal antibodies for COVID, n(%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Comorbidities			
<i>Lung disease</i>	1620 (20.0%)	1718 (21.4%)	3338 (20.7%)
<i>Heart disease</i>	993 (12.3%)	952 (11.8%)	1945 (12.1%)
<i>Kidney disease</i>	222 (2.7%)	253 (3.1%)	475 (2.9%)
<i>Liver disease</i>	131 (1.6%)	119 (1.5%)	250 (1.5%)
<i>Neurological disease</i>	295 (3.6%)	281 (3.5%)	576 (3.6%)
<i>Learning disability</i>	32 (0.4%)	26 (0.3%)	58 (0.4%)
<i>Down's syndrome'</i>	24 (0.3%)	26 (0.3%)	50 (0.3%)
<i>Diabetes</i>	1473 (18.2%)	1507 (18.7%)	2980 (18.5%)
<i>Weakened immune system</i>	1110 (13.7%)	1055 (13.1%)	2165 (13.4%)
<i>Transplant recipient</i>	55 (0.7%)	69 (0.9%)	124 (0.8%)
<i>Obesity</i>	1957 (24.2%)	1932 (24.0%)	3889 (24.1%)
<i>Mental illness</i>	143 (1.8%)	159 (2.0%)	302 (1.9%)
<i>Hypertension</i>	2854 (35.3%)	2895 (36.0%)	5749 (35.6%)
<i>Other vulnerability</i>	1683 (20.8%)	1615 (20.1%)	3298 (20.4%)

\*Median and interquartile range presented for non-normally distributed variables.

図 2-3-2-6 PANORAMIC 試験から抽出した症例の背景因子(感度分析) 続き

本解析対象者において、モルヌピラビルの標準治療に対する主要評価項目(入院又は死亡)のオッズ比は 1.022 (95% CI:0.738 to 1.382)であった(図 2-3-2-7)。

	Molnupiravir plus usual care (N=8088)	Usual care (N=8046)	Estimated treatment effect (95% BCI)	Probability of superiority
Hospitalization or death	81/7933 (1.0%)	78/7770 (1.0%)	1.022 (0.738 to 1.382)	0.4778
Deaths	3/7933	5/7770	Not estimable	
Hospitalizations	79/7933 (1.0%)	76/7770 (1.0%)	1.023 (0.737 to 1.385)	0.4762

\*OR < 1 favours Molnupiravir

図 2-3-2-7 主要評価項目の結果(感度分析)

## 結果の解釈

PANORAMIC 試験から、本邦における重症化リスク因子の定義や標準治療の内容に合致した症例のみを抽出した上で分析を実施した。その結果、標準治療に対するモルヌピラビルの入院又は死亡におけるオッズ比は 1.053 (95% CI:0.775 to 1.396)であり、点推定値ではオッズ比が 1 以上であった。また、その構成要素である入院のオッズ比も 1.055 (95% CI:0.773 to 1.413)であり、点推定値では 1 を超過していた。

諸外国の医療技術評価機関や公的機関においても、PANORAMIC 試験は、モルヌピラビルの治療効果の評価として参照されており、それぞれ対応が行われている。具体的には、NICE では、新たに STA を実施し、その結論が出るまで最終ガイダンスは公表しないこととなっているが、評価の過程においてモルヌピラビルが標準治療に対する優越性を示していないことが指摘された。PBAC においては、PANORAMIC 試験を考慮して、ニルマトレルビル/リトナビルが禁忌または適切ではない場合のみ、モルヌピラビルによる治療を検討すべきであることが提言されている。また、EMA では MOVE-OUT 試験の外的妥当性に対する課題や PANORAMIC 試験の結果を受けて、モルヌピラビルの臨床的有用性が証明されていないとして、モルヌピラビルの販売承認の取下げを勧告した。

その一方で、PANORAMIC 試験事後解析の解析対象者における平均年齢は 56.8 歳であり、本邦の実臨床における投与対象と比較して、若年で相対的に重症化リスクの低い症例が多く含まれていたことが考えられる。実際に、製造販売業者の特定使用成績調査によると、モルヌピラビルが投与された日本人患者(3,384 例)における年齢の中央値は 69 歳であったことが示されている。そして、高齢者を多く解析対象としている、いくつかのリアルワールドデータを用いた観察研究では、モルヌピラビルは標準治療と比較して、入院又は死亡の発生を抑制する効果が報告されている。

例えば、米国退役軍人のデータベースを用いた観察研究では、重症化リスク因子を有する COVID-19 患者 85,998 例(平均年齢:67.3 歳)が解析対象となったが、モルヌピラビル投与群において、30 日目までの入院又は死亡の発生率が低値であったことが報告されている(RR 0.72 [95% CI:0.64 to 0.79]) (13)。また、PANORAMIC 試験事後解析においても、統計学的に有意な異質性は検出されなかったが、80 歳以上でのサブグループでは、入院又は死亡におけるオッズ比は 0.52 (95% CI:0.17 to 1.48)であり、点推定値では全体集団よりも治療効果が改善する方向にあった。このように、臨床専門家からの示唆によれば、高齢者集団に対しては、モルヌピラビルが一定の有用性を有する可能性もあるが、多くの高齢者を解析対象として含んだ、モルヌピラビルが入院又は死亡の発生を抑制することを示唆した研究の多くは海外における大規模データベースを用いた後ろ向き観察研究であり、また PANORAMIC 試験における 80 歳以上集団もその数が各群で数百人程度とわずかであることから、高齢者における有用性については今後のさらなるデータの蓄積や検討が必要であろう。

よって、PANORAMIC 試験の事後解析結果を参照すれば、現時点では全体集団に対してモルヌピラビルが比較対照技術に対して追加的有用性を有すると判断できる明確な根拠が欠けており、追加的有用性を有すると判断することは困難であると評価した。

## 2.4 追加的有用性の有無に関する評価

表 2-4 モルヌピラビルの追加的有用性に関する評価

対象集団	重症化リスク因子を有する SARS-CoV-2 による感染症(COVID-19)患者 (18 歳以上) 但し、有効性が確立していないため、重症度*の高い COVID-19 患者を除く *重症度の定義は新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き・第 8.1 版に準ずる。
介入	モルヌピラビル+標準治療* *COVID-19 に対して治療の適応がある薬剤を除く、対症療法
比較対照	標準治療
アウトカム	入院又は死亡
追加的有用性の有無	<input type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input checked="" type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」 <input type="checkbox"/> その他( )
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input checked="" type="checkbox"/> その他(単一の RCT の事後解析)
追加的有用性の有無を判断した理由	PANORAMIC 試験から、本邦における重症化リスク因子の定義や標準治療の内容に合致した症例のみを抽出した上で分析を実施した。その結果、標準治療に対するモルヌピラビルの入院又は死亡におけるオッズ比は 1.053 (95% CI:0.775 to 1.396)であり、点推定値ではオッズ比が 1 以上であった。また、その構成要素である入院のオッズ比も 1.055 (95% CI:0.773 to 1.413)であり、点推定値では 1 以上であった。 ただし、多くの高齢者を解析対象として含んだ、いくつかの大規模データベースを用いた後ろ向き観察研究では、モルヌピラビルは標準治療と比較して、入院又は死亡の発生を抑制する効果も報告されている。また、PANORAMIC 試験事後解析においても、80 歳以上でのサブグループでは、入院又は死亡におけるオッズ比は 0.52 (95% CI:0.17 to 1.48) と全体集団よりも治療効果が改善する傾向が見られた。臨床専門家からの示唆によれば、このように高齢者に対しては、モルヌピラビルが一定の

	有用性を有する可能性があるが、実際のエビデンスとしては限定的であることから、今後のさらなるデータの蓄積や検討が必要である。
--	---

**【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】**

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

- 追加的有用性を有すると考えられたため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性を有すると判断できないため、費用最小化分析が妥当である。
- その他( )

### 3. 費用対効果の評価

#### 3.1.1 標準治療と比較した費用効果分析の概要

製造販売業者は、COVID-19 外来患者における臨床経過をモデル化し、モルヌピラビルの費用対効果を評価した (図 3-1-1-1)。COVID-19 の発症から急性期治療終了までの分析期間(30 日)には決定樹モデルを、その後の分析期間(生涯:死亡又は 100 歳まで)には 1 サイクルを 1 年としたマルコフモデルを用いた。患者の健康状態は、軽症・中等症、一般病棟、ICU、ICU+MV/ECMO、長期の後遺症、長期の後遺症なしの回復、再入院、死亡の 8 状態とし、治療(モルヌピラビル又は標準治療)による入院または死亡リスクの差異を考慮した。決定樹モデルは、軽症・中等症の健康状態から開始し、COVID-19 重症化に伴い、外来から入院(一般病棟、ICU、ICU+MV/ECMO)への移行を仮定した。マルコフモデルでは、入院後の患者の転帰として、長期の後遺症、長期の後遺症なしの回復、再入院、死亡への移行を仮定した。

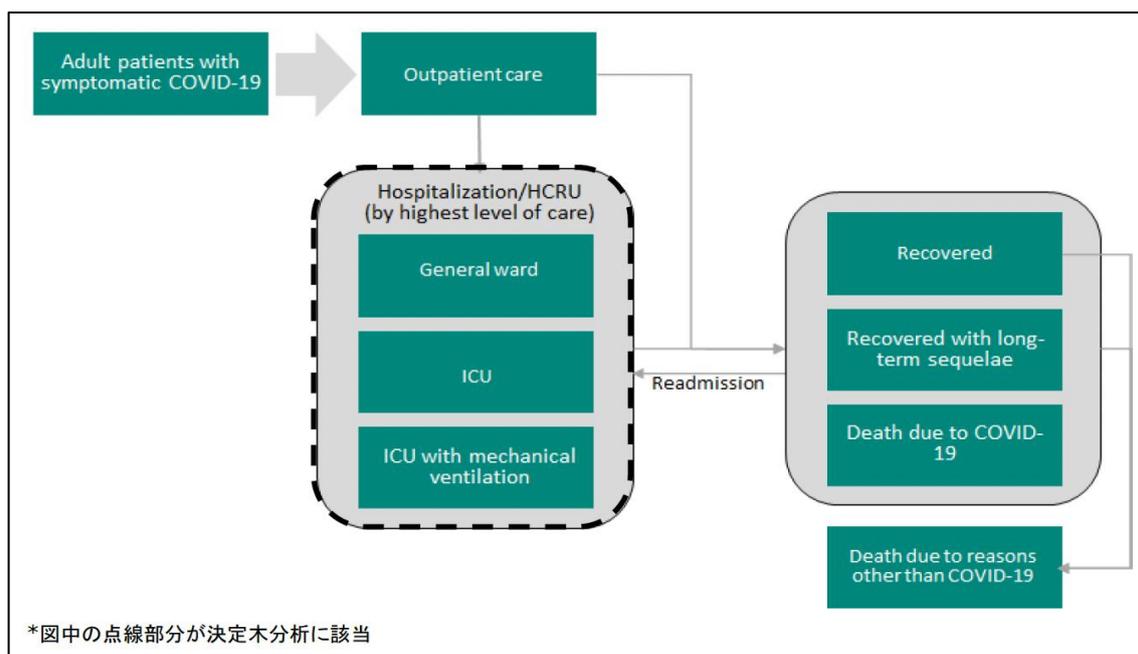


図 3-1-1-1 費用効果分析のモデル構造(製造販売業者の報告書より)

モルヌピラビルの有効性(入院、入院患者の重症化及び死亡の RR)には、MOVE-OUT のデータを用いた。ベースラインの患者背景(年齢、性別)、入院患者の遷移確率、後遺症発生率、外来または入院費用等、COVID-19 疾患特性に関わるパラメータには、メディカル・データ・ビジョン(MDV)社の EBM Provider の集計結果を用いた。分析対象集団におけるベースラインの入院割合には、厚生労働省「新型コロナウイルス感染症患者の療養状況等及び入院患者受入病床数等に関する調査結果」(15)における 2022 年各週の療養者数と入院者数が

ら算出した入院割合の平均値を用いた。

製造販売業者のモデルにおける主な仮定は以下の通りであった。

- モルヌピラビル群は、モルヌピラビルの投与によって、標準治療群に比べて入院率、入院時の死亡率が低下する。
- 入院患者の健康状態は、一般病棟、ICU、ICU+MV/ECMO の 3 状態のいずれかに移行する。
- 有害事象(AE)または治療上緊急を要する有害事象は発生しない。
- 外来、入院患者は一定の確率で後遺症を発症する。後遺症の継続期間は初期治療終了日～30 日までとし、後遺症の継続期間中は QOL の低下、診療費用が発生する。
- 再入院の健康状態における QOL 値は、一般病棟の健康状態と同等である。

製造販売業者による基本分析の結果は以下の表 3-1-1 の通りであった。

**表 3-1-1 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
モルヌピラビル	25.596	0.044	175,291	84,391	1,930,637
標準治療	25.552		90,900		

### **3.1.2 標準治療群と比較した費用効果分析に対する見解**

公的分析によるレビューの結果、製造販売業者が用いたモデルの構造や費用パラメータの設定方法はおおむね妥当と考えられた。一方で、以下の論点が挙げられた。

#### **費用最小化分析の実施**

上記「2.4 追加的有用性の有無に関する評価」に記載の通りモルヌピラビルは比較対照技術に対して追加的有用性を有すると判断できないと評価した。このことから、費用最小化分析の実施が適当である。

### 3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

特になし → 本節で終了

あり → 以下に続く

その他( )

### **3.3 実施が必要な再分析の概要**

#### **3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)**

a) 費用最小化分析の実施

#### **3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)**

該当なし

### 3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

#### 3.4.1 費用最小化分析の実施

表 3-4-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
5.1.1	p.65	表 21

【報告書等の記述】					
	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
モルヌピラビル	25.596	0.044	175,291	84,391	1,930,637
標準治療	25.552		90,900		

#### 【具体的な再分析の内容】

追加的有用性の検討結果から、入院や死亡に関連する治療効果に群間差を設定せず、治療費用を比較する費用最小化分析を実施した。製造販売業者におけるモルヌピラビルの治療費用推計方法について、公的分析では妥当であると判断し、その結果を治療費用として用いた。

表 3-4-2 製造販売業者によるモルヌピラビル治療費用の推計方法

項目	費用	推計方法
モルヌピラビル治療費用	94,312 円	モルヌピラビル(ラゲブリオカプセル 200mg)の添付文書における用法及び用量として「通常、18 歳以上の患者には、モルヌピラビルとして 1 回 800mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。」とされている。このことから、分析時点の薬価(200mg カプセル：2,357.8 円)に基づいて、4 カプセル[1 回当たり]× 2 回[1 日当たり]× 5 日の計算から算出した。

### **3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容**

該当なし

## 4. 分析結果

### 4.1 再分析における基本分析の結果

- |  |
|--|
| <input type="checkbox"/> 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)                |
| <input checked="" type="checkbox"/> 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する) |
| <input type="checkbox"/> その他( )                              |

#### 4.1.1 再分析における基本分析の増分費用

表 4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
モルヌピラビル	25.596	0.044	175,291	84,391	1,930,637
標準治療	25.552		90,900		

表 4-1-1-2 再分析における基本分析の結果

	増分費用(円)
モルヌピラビル+標準治療	94,312

#### 4.1.2 費用効果分析を実施する場合に、増分費用効果比に影響を与える要因

##### a) ベースラインの患者背景に関するモデル設定について

製造販売業者は、分析モデルに組み込むベースラインの患者背景(年齢や性別等)の分析パラメータを算出するために、重症化リスク因子の有無に関わらず、COVID-19 と診断された患者をレセプトデータベースから抽出して、分析を行った。しかし、費用対効果評価専門組織において決定された分析枠組みにおける分析対象集団は、「重症化リスク因子を有する COVID-19 患者」である。重症化リスク因子の有無によって、適用すべき年齢や男女の比率は異なることが想定される。

##### b) 長期の後遺症について

製造販売業者は、分析モデルに組み入れられた患者が COVID-19 罹患後に一定の確率で長期の後遺症を発症することを仮定しており、後遺症の発症確率は重症度の高い状態(軽症・中等症から、一般病棟、ICU、ICU+MV/ECMO)ほど高くなる設定となっていた。つまり、分析モデルにおいて、モルヌピラビルは重症度の高い状態へ移行することを抑制する効果を有するために、間接的に長期の後遺症発症までも抑制することが仮定されていた。しかし、データソースとした RCT において、モルヌピラビルの長期の後遺症発症に対する有効性は検討されておらず、その効果を分析に組み込むにはエビデンスとして不十分である。

##### c) QOL 値について

製造販売業者は COVID-19 関連の健康状態における QOL 値を取得するために、ビネット(記述された健康状態について一般人にその状態を想起させることにより評価を行う手法)に基づく QOL 調査データを用いた。当該データは英国の一般人を対象に、ビネットで記述された健康状態について、EQ-5D-5L のどの選択肢に該当するかを調査したものである。得られたデータを日本の換算表を用いて QOL 値に変換することにより、分析モデルに組み込んだ。しかし、費用対効果評価の分析ガイドライン第 3 版では、対象者本人から QOL 値を得ることが困難な場合には一般の人々を対象に健康状態を想起させることにより基準的賭け法や時間得失法といった直接法の手法を用いて QOL 値を測定してもよいとされているが、EQ-5D-5L のような選好に基づく尺度に回答することは学術的にも一般的ではなく、また適切な手法とも言えない。

## 4.2 再分析における感度分析の結果

本品目では費用最小化分析を実施したため、本項は該当しない。

### 4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

該当なし



#### 4.5 価格調整率の重み

該当なし

## **5. 参考文献**

1. National Institute for Health and Care Excellence. Molnupiravir, remdesivir and tixagevimab plus cilgavimab for treating COVID-19 [ID6261] In development [GID-TA11297] 2023 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-TA11297>].
2. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Lagevrio® (molnupiravir) Pharmaceutical Benefits Scheme Factsheet – Updated July 2023 2023 [Available from: <https://www.pbs.gov.au/publication/factsheets/covid-19-treatments/Factsheet-lagevrio-molnupiravir-July-2023.pdf>].
3. Department of Health and Social Care. Defining the highest-risk clinical subgroups upon community infection with SARS-CoV-2 when considering the use of neutralising monoclonal antibodies (nMABs) and antiviral drugs: independent advisory group report 2022 [Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/higher-risk-patients-eligible-for-covid-19-treatments-independent-advisory-group-report/defining-the-highest-risk-clinical-subgroups-upon-community-infection-with-sars-cov-2-when-considering-the-use-of-neutralising-monoclonal-antibodies>].
4. The European Medicines Agency. Lagevrio: Withdrawal of the marketing authorisation application 2023 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/lagevrio>].
5. Khoo SH, FitzGerald R, Saunders G, Middleton C, Ahmad S, Edwards CJ, et al. Molnupiravir versus placebo in unvaccinated and vaccinated patients with early SARS-CoV-2 infection in the UK (AGILE CST-2): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(2):183-95.
6. Fischer WA, 2nd, Eron JJ, Jr., Holman W, Cohen MS, Fang L, Szewczyk LJ, et al. A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. *Science translational medicine.* 2022;14(628):eabl7430.
7. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2022;386(6):509-20.
8. Johnson MG, Puenpatom A, Moncada PA, Burgess L, Duke ER, Ohmagari N, et al. Effect of Molnupiravir on Biomarkers, Respiratory Interventions, and Medical Services in COVID-19 : A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med.*

2022;175(8):1126-34.

9. Johnson MG, Strizki JM, Brown ML, Wan H, Shamsuddin HH, Ramgopal M, et al. Molnupiravir for the treatment of COVID-19 in immunocompromised participants: efficacy, safety, and virology results from the phase 3 randomized, placebo-controlled MOVE-OUT trial. *Infection*. 2023:1-12.

10. Butler CC, Hobbs FDR, Gbinigie OA, Rahman NM, Hayward G, Richards DB, et al. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. *Lancet*. 2023;401(10373):281-93.

11. Sinha S, N K, Suram VK, Chary SS, Naik S, Singh VB, et al. Efficacy and Safety of Molnupiravir in Mild COVID-19 Patients in India. *Cureus*. 2022;14(11):e31508.

12. Zou R, Peng L, Shu D, Zhao L, Lan J, Tan G, et al. Antiviral Efficacy and Safety of Molnupiravir Against Omicron Variant Infection: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Front Pharmacol*. 2022;13:939573.

13. Xie Y, Bowe B, Al-Aly Z. Molnupiravir and risk of hospital admission or death in adults with covid-19: emulation of a randomized target trial using electronic health records. *Bmj*. 2023;380:e072705.

14. 首相官邸. 新型コロナウイルスワクチンについて 2023 [Available from: <https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html>].

15. 厚生労働省. 療養状況等及び入院患者受入病床数等に関する調査 2022 [Available from: [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/newpage\\_00023.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/newpage_00023.html)].