

Molnupiravir尚未取得中央衛生主管機關核准之藥品許可證，為依據藥事法第 48條之2，因應緊急公共衛生情事之需要，經專案核准輸入使用，非經一般核准(regular approval)程序。

1 適應症

適用於發病5天內、具有重症風險因子之成人輕度至中度新型冠狀病毒疾病(COVID-19，嚴重特殊傳染性肺炎)確診者，且臨床上不適用其他COVID-19治療選擇時。COVID-19重症風險因子請參考臨床試驗段落 [參見臨床研究(14)]。

使用的限制

- Molnupiravir並未被核准用於18歲以下的病人[參見警語及注意事項(5.2)]。
- Molnupiravir並未被核准用於因患COVID-19疾病而必須住院接受照護之病人。¹ 臨床試驗中，因患COVID-19而必須住院接受照護(並非僅因隔離而須住院)的受試者，並未觀察到使用molnupiravir治療的效益。
- Molnupiravir並未被核准可連續使用超過5天。
- Molnupiravir並未被核准用於接觸COVID-19確診者前或接觸後藉以預防COVID-19的預防性治療。
- Molnupiravir不建議用於懷孕婦女 [參見警語及注意事項(5.1)]。

Molnupiravir僅可由醫師開立。在開始用molnupiravir治療之前，應審慎權衡已知和潛在的風險及效益[參見警語及注意事項(5.1, 5.2, 5.3)、特殊族群之使用(8.1, 8.3)和非臨床毒理學(13.1)]。

目前也有其他療法被核准用於與molnupiravir相同的用途。如果需要更多關於所有被核准用於治療COVID-19產品方面的資訊，請參見我國衛生福利部疾病管制署或食品藥物管理署網站。

2 用法用量

2.1 Molnupiravir成年病人的使用劑量

每12小時口服一次Molnupiravir 800毫克(四顆200毫克膠囊)，持續服用五天。可隨食物或不隨食物併服。應於確診後盡速服用Molnupiravir，並於出現症狀後五天內服用。

應確實完成完整的五天療程，並於治療期間以及治療結束後繼續接受隔離，以提高病毒清除率及降低SARS-CoV-2傳播之可能性。有關隔離規定依嚴重特殊傳染性肺炎中央流行疫情指揮中心規定辦理。

Molnupiravir並未被核准可連續使用超過五天，因為連續使用超過五天的安全性與療效尚未確立。

如果病人在平常服藥時間的10小時內漏服一劑molnupiravir，病人應儘快服藥，然後恢復正常的用藥時程。如果病人漏服一劑藥物超過10小時，則不可服用漏服的劑量，而應依照平常排定的時間服用下一劑藥物。病人不可服用兩倍的劑量來彌補漏服的劑量。

如果病人在開始使用molnupiravir治療之後須住院治療，病人可依照醫療照護人員的判斷之下完成完整的5天療程。

2.2 特殊族群的劑量調整方式

目前並無基於腎功能或肝功能不全或老年病人而進行劑量調整之建議[參見特殊族群之使用(8.5, 8.6, 8.7)]。

3 劑型與含量規格

膠囊：200毫克，瑞典橘不透明0號膠囊。膠囊上有以白色墨水打印的公司標誌及「82」字樣。

4 禁忌

¹ 如果病人在開始使用molnupiravir治療之後須住院治療，病人可依照醫療照護人員的判斷之下完成完整的5天療程[參見用法用量(2.1)]。

根據目前molnupiravir申請專案核准輸入的有限資料，並未發現任何使用禁忌。

5 警語及注意事項

現有的molnupiravir臨床資料相當有限。可能會發生先前使用molnupiravir時未曾通報的嚴重與非預期的不良事件。

5.1 胚胎-胎兒毒性

根據動物生殖研究的結果，對孕婦投予molnupiravir可能會對胎兒造成傷害。目前並無任何對孕婦使用molnupiravir的人類資料可據以評估發生重大出生缺陷、流產或母體或胎兒不良結果的風險；因此，**不建議於懷孕期間使用molnupiravir**。在開始使用molnupiravir治療之前，如果臨床顯示有必要，應評估具生育能力的病人是否懷孕。對接受過永久性絕育手術、目前正在使用子宮內避孕系統或避孕植入劑或無法懷孕的病人，可不須確認懷孕狀態。在所有的其他病人中，對月經週期規則、正在正確持續採取可靠避孕措施或驗孕結果為陰性的病人，可根據最後一個月經週期的第一天來評估病人是否懷孕。如果病人的月經週期不規則、不確定最後一個月經週期的第一天是哪一天或並未正確持續採取有效的避孕措施，則應進行驗孕。

應告知具生育能力的病人胎兒可能面臨的風險，並且在使用molnupiravir治療期間和使用最後一劑藥物後4天內應正確並持續採取可靠的避孕措施[參見特殊族群之使用(8.1, 8.3)和非臨床毒理學(13.1)]。

處方醫師若考慮要對孕婦使用molnupiravir時，應確定對個別孕婦的效益超越風險之後，才可開立molnupiravir給病人，並且必須向該孕婦詳細告知在懷孕期間使用molnupiravir的風險。如果決定要在懷孕期間使用molnupiravir，處方醫師必須註記已向該孕婦說明懷孕期間使用molnupiravir的風險。

5.2 骨骼與軟骨毒性

Molnupiravir並未被核准用於18歲以下的病人，因為可能會影響骨骼與軟骨的生長。在重複投藥後的大鼠中曾觀察到骨骼與軟骨毒性[參見非臨床毒理學(13.2)]。Molnupiravir用於兒童病人的安全性與療效尚未確立[參見特殊族群之使用(8.4)]。

5.3 隔離及給藥注意事項

Molnupiravir的作用機轉為使病毒基因組錯誤累積，因此可能造成病毒突變。臨床試驗顯示，和安慰劑相比較，使用molnupiravir治療的受試者發現較多病毒基因編碼序列的改變，這些改變可能導致胺基酸發生變化(取代、缺失或插入)，其中少數受試者，棘蛋白中的胺基酸變化發生於單株抗體和疫苗作用的目標位置，或是發生於可能影響病毒傳染力的位置，臨床試驗中並未觀察到這些變化對受試者COVID-19病情的影響，但目前並不確知這些變化的臨床意義，以及是否可能影響病人體內殘存病毒的傳染力及其公衛意義。因此，**接受molnupiravir治療時，應確實完成完整的五天療程，以提高病毒清除率，並於治療期間以及治療結束後確實依照指示接受隔離，以降低SARS-CoV-2傳播之可能性。**

6 不良反應

6.1 臨床試驗中的不良反應

Molnupiravir申請專案核准輸入的臨床試驗中曾觀察到下列不良反應。在這些臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和其他藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映實務中所觀察到的發生率。隨著更廣泛的使用，其他與molnupiravir相關的不良事件可能會變得更為明顯。

整體而言，在臨床試驗中有超過900位受試者曾接受800毫克每日兩次的molnupiravir。Molnupiravir之安全性主要為依據第三期臨床試驗MOVE-OUT的分析結果[參見臨床研究(14)]。

MOVE-OUT試驗是一項雙盲、隨機分組、安慰劑對照的臨床試驗，收納18歲以上、輕至中度COVID-19、具有一項或多項重症風險因子的病人。共有1,411位受試者接受隨機分組，分別接受連續5天、每天兩次、每次口服800毫克之molnupiravir(N=710)或安慰劑(N=701)的治療。試驗收集受試者從開始接受molnupiravir或安慰劑後直到治療完成/停止後14天內所通報的不良事件。

有1%接受molnupiravir治療的受試者和3%接受安慰劑治療的受試者因發生不良事件而停止治療。有7%接受molnupiravir治療的受試者和10%接受安慰劑治療的受試者發生嚴重不良事件；大部份的嚴重不良事件皆為與COVID-19相關的事件。有2位(<1%)接受molnupiravir治療的受試者和12位(2%)接受安慰劑治療的受試者發生導

致死亡的不良事件。

在MOVE-OUT試驗的molnupiravir治療組中，最常見的不良反應如表1所示，其中均屬於第1級(輕度)或第2級(中度)的反應。

表1：在MOVE-OUT試驗中，接受Molnupiravir治療之受試者有高於或等於1%發生的不良反應*

	Molnupiravir N=710	安 慰 劑 N=701
腹瀉	2%	2%
噁心	1%	1%
暈眩	1%	1%

*表中所列之不良反應為被試驗主持人歸因於與治療相關的不良事件。

實驗室檢驗異常

在MOVE-OUT試驗中，生化學檢查(丙胺酸轉胺酶(ALT)、天冬胺酸轉胺酶(AST)、肌酸酐(creatinine)和脂肪酶(lipase))與血液學檢查(血紅素、血小板和白血球)參數方面，第3級與第4級特定實驗室檢驗異常的發生率皆為小於或等於2%，且molnupiravir組與安慰劑組的發生率大致相當。

7 藥物交互作用

根據molnupiravir申請專案核准輸入的有限資料，目前並未發現任何藥物交互作用。目前尚未針對molnupiravir與併用藥物(包括其他用於治療輕至中度COVID-19的藥物)進行過任何臨床藥物-藥物交互作用試驗[參見臨床藥理學(12.3)]。

8 特殊族群之使用

如使用Molnupiravir時有觀察到任何不良反應，照顧者、病人或醫療人員可以透過電話：02-66316000或電子郵件: d poc_taiwan@merck.com通報給美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司。

8.1 懷孕

懷孕監視

不建議於懷孕期間使用molnupiravir，但若處方醫師確認效益超越風險，決定對孕婦使用molnupiravir時，必須向該孕婦詳細告知在懷孕期間使用molnupiravir的風險。處方醫師應於懷孕患者使用molnupiravir期間透過電話：02-66316000或電子郵件: d poc_taiwan@merck.com通報其曝藥情形，並建議患者依上述聯繫管道將懷孕結果通報給美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司。

風險摘要

根據動物試驗的資料，對孕婦投予molnupiravir可能會對胎兒造成傷害。目前並無任何對孕婦使用molnupiravir的人類資料可據以評估發生重大出生缺陷、流產或母體或胎兒不良結果的風險；因此，並不建議在懷孕期間使用molnupiravir [參見警語及注意事項(5.1)]。一項動物生殖研究顯示，對懷孕大鼠於器官發生期間口服投予molnupiravir之後，在相當於人類在建議人類劑量(RHD)下所達到之人類NHC (N4-hydroxycytidine)暴露量的8倍暴露量下會導致胚胎胎兒死亡和畸形，在人類在RHD劑量下所達到之人類NHC暴露量的≥3倍暴露量下會導致胎兒生長減慢。對懷孕兔子於於器官發生期間口服投予molnupiravir之後，在相當於人類在RHD劑量下所達到之人類NHC暴露量的18倍暴露量下會導致胎兒體重減輕(參見試驗資料)。考慮要對孕婦使用molnupiravir時，處方醫師必須向該孕婦說明在懷孕期間使用molnupiravir的已知和潛在效益，以及潛在的風險。只有在醫療照護人員確定對個別孕婦的效益超越風險之後，才可處方molnupiravir給該個別病人。如果決定要在懷孕期間使用molnupiravir，處方醫師必須註記已向該個別孕婦說明在懷孕期間使用molnupiravir的已知和潛在效益，以及潛在的風險。在懷孕期間，未經治療的COVID-19也會為母體和胎兒帶來風險(參見臨床考量)。

目前並不確知本品之適用族群發生重大出生缺陷與流產的估計背景風險。所有的懷孕都有發生出生缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。就美國的一般人口而言，在經過臨床確認的懷孕人口中，發生重大出生缺陷與流產的背景風險分別為2至4%與15至20%。

臨床考量

與疾病相關的母體及/或胚胎/胎兒風險

在懷孕期間罹患COVID-19會對母體與胎兒造成不良的影響，包括子癲前症、子癲、早產、早期破水、靜脈血栓栓塞疾病和胎兒死亡。

試驗資料

動物試驗資料

在一項大鼠胚胎胎兒發育(EFD)研究中，曾對懷孕大鼠於懷孕第6至17天口服投予0、100、250或500毫克/公斤/日之劑量的molnupiravir。在一項初步EFD研究中也曾對懷孕大鼠於懷孕第6至17天口服投予高達1,000毫克/公斤/日之劑量的molnupiravir。發育毒性包括1,000毫克/公斤/日(人類於RHD劑量下所達到之NHC暴露量的8倍)之劑量下的著床後流產、眼睛、腎臟與中軸骨骼畸形和肋骨變異，以及 ≥ 500 毫克/公斤/日(人類於RHD劑量下所達到之NHC暴露量的3倍)之劑量下的胎兒體重減輕和骨化延遲。在 ≤ 250 毫克/公斤/日(低於人類於RHD劑量下所達到的NHC暴露量)的劑量下並無任何發育毒性。母體毒性包括攝食量減少和體重減輕，在1,000毫克/公斤/日的劑量下，16隻動物中有2隻因而發生早期死亡，在500毫克/公斤/日的劑量下有體重增加幅度減小的現象。

在一項兔子EFD研究中，曾對懷孕兔子於懷孕第7至19天口服投予0、125、400或750毫克/公斤/日之劑量的molnupiravir。發育毒性僅限於750毫克/公斤/日(人類於RHD劑量下所達到之NHC暴露量的18倍)之劑量下的胎兒體重減輕。在 ≤ 400 毫克/公斤/日(人類於RHD劑量下所達到之NHC暴露量的7倍)的劑量下並無任何發育毒性。母體毒性包括攝食量減少和體重增加，在750毫克/公斤/日的劑量下並有排泄物異常的現象。

在一項出生前後發育研究中，曾對母大鼠於懷孕第6天至哺乳第20天口服投予最高達500毫克/公斤/日(和人類於RHD劑量下所達到的NHC暴露量大致相當)之劑量的molnupiravir。在仔鼠中並未觀察到任何影響。

8.2 授乳

風險摘要

目前並無任何關於molnupiravir或其代謝物是否會出現於人類的乳汁方面的資料。曾在投予molnupiravir之授乳大鼠所哺乳之仔鼠的血漿中檢出NHC (參見試驗資料)。目前並不確知molnupiravir是否會對餵哺母乳的嬰兒造成影響，或對乳汁生成作用造成影響。

由於嬰兒可能會對molnupiravir產生不良反應，因此，在使用molnupiravir治療期間和使用最後一劑藥物後4天內不建議餵哺母乳。在治療期間和使用最後一劑molnupiravir後4天內，哺乳病人可能要考慮中斷餵哺母乳，也可能要考慮將乳汁吸出並丟棄[參見警語及注意事項(5.1, 5.2)]。

試驗資料

在出生前後發育研究中，對授乳大鼠投予 ≥ 250 毫克/公斤/日之劑量的molnupiravir之後，曾在哺乳仔鼠的血漿中檢出NHC。

8.3 具生育能力的女性與男性

根據動物研究的結果，對孕婦投予molnupiravir可能會對胎兒造成傷害。

驗孕

在開始使用molnupiravir治療之前，如果臨床顯示有必要，應評估具生育能力的病人是否懷孕[參見警語及注意事項(5.1)]。

避孕

女性

建議具生育能力的病人，在治療期間和使用最後一劑molnupiravir後4天內應正確並持續採取可靠的避孕措施[參見警語及注意事項(5.1)]。

男性

雖然一般認為風險很低，但完整評估molnupiravir對投予藥物之雄性動物的子代造成影響之可能性的非臨床研究尚未完成。建議與具生育能力之伴侶有活躍性行為的病人，在治療期間和使用最後一劑molnupiravir後至少3個月內應正確並持續採取可靠的避孕措施。目前並不確知投予最後一劑molnupiravir超過三個月之後的風險。探索超過三個月後之風險的研究正在進行當中。

在一項以網狀紅血球和紅血球所進行的體內致突變性分析(用以反映先前對骨髓中之造血幹細胞所造成的影響)中，molnupiravir的表現並不明確(既非明顯陽性，亦非明顯陰性)。在以連續28天投予molnupiravir之基因轉殖大鼠的肝臟(體細胞)和骨髓(體細胞與幹細胞)所進行的第二項體內分析中，評估的結果顯示molnupiravir並不具致突變性。相對於體細胞，生殖細胞(卵子和精子)會將遺傳資訊代代相傳。一項計劃以基因轉殖大鼠之雄性睪丸生殖細胞所進行的研究將會評估molnupiravir對投予藥物之公鼠的子代造成影響的可能性[參見非臨床毒理學(13.1)]。

8.4 兒童之使用

Molnupiravir並未被核准用於18歲以下的病人

在一項以大鼠進行的3個月重複投藥毒理學研究中，曾在大鼠的股骨和脛骨觀察到導致生長板軟骨轉化成新骨之作用減弱的骨骼與軟骨毒性變化。Molnupiravir用於兒童病人的安全性與療效尚未確立[參見警語及注意事項(5.2)和非臨床毒理學(13.2)]。

8.5 老年人之使用

MOVE-OUT試驗顯示，在使用molnupiravir治療的≥65歲的病人與較年輕的病人之間，並無安全性與耐受性方面的差異。目前並無根據年齡進行劑量調整之建議。在老年病人中，NHC的PK表現和較年輕的病人大致相當[參見臨床藥理學(12.3)]。

8.6 腎功能不全

目前並無對於任何等級的腎功能不全病人的劑量調整建議。腎臟清除率並不是一種有意義的NHC排除途徑。輕度或中度腎功能不全並不會對NHC的PK造成有意義的影響。雖然尚未針對eGFR低於30毫升/分鐘/1.73米²或接受透析治療的病人評估過NHC的PK，但重度腎功能不全與末期腎病(ESRD)預期並不會對NHC的暴露量造成明顯的影響[參見臨床藥理學(12.3)]。

8.7 肝功能不全

目前並無對於肝功能不全病人的劑量調整建議。臨床前的資料顯示，肝臟排除預期並非NHC的主要排除途徑，因此，肝功能不全不太可能會影響NHC的暴露量[參見臨床藥理學(12.3)]。

8.8 已施打COVID-19疫苗者

目前並無molnupiravir用於已施打過COVID-19疫苗者的療效與安全性資料。

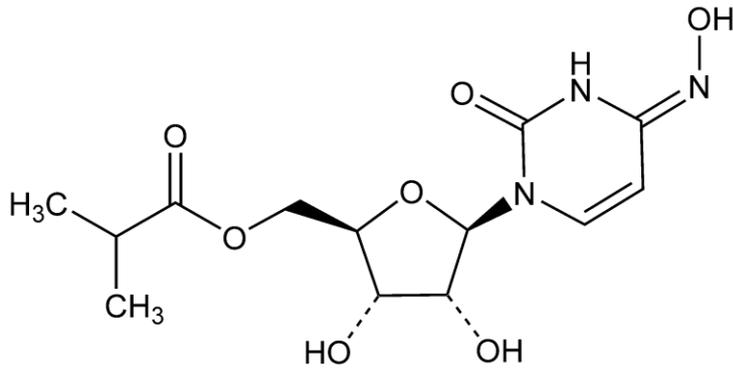
10 過量

目前並無molnupiravir使用過量的人類經驗。Molnupiravir使用過量的處置方式應包含一般的支持性措施，包括監視病人的臨床狀態。血液透析預期並不能有效排除NHC。

11 性狀說明

Molnupiravir是一種可透過病毒致突變作用抑制SARS-CoV-2之複製作用的核苷類似物，也是核糖核苷類似物N4-hydroxycytidine (NHC)的5'-異丁酸酯化物。

Molnupiravir的化學名為{(2R,3S,4R,5R)-3,4-Dihydroxy-5-[(4Z)-4-(hydroxyimino)-2-oxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl]oxolan-2-yl}methyl 2-methylpropanoate。其實驗式為C₁₃H₁₉N₃O₇，分子量為329.31克/莫耳。其結構式為：



Molnupiravir為白色至灰白色的粉末，可溶於水。

每顆口服用molnupiravir膠囊含有200毫克molnupiravir，以及下列非活性成分：交聯羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素、硬脂酸鎂、微晶纖維素及純水。膠囊殼係以羥丙甲纖維素、紅色氧化鐵和二氧化鈦製成。膠囊上並以白色墨水打印，此白色墨水係以丁醇、無水酒精、異丙醇、氫氧化鉀、丙二醇、純水、蟲膠，濃氨溶液和二氧化鈦製成。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

Molnupiravir是一種具有抗病毒活性的前驅藥，可對抗SARS-CoV-2。本品會代謝成胞苷核苷類似物NHC，然後分佈進入細胞，NHC在細胞中會經磷酸化作用形成具藥理活性的核糖核苷三磷酸(NHC-TP)。NHC-TP會透過病毒RNA聚合酶(nsp12)的作用與SARS-CoV-2 RNA結合(以NHC單磷酸[NHC-MP]的形式)，導致病毒基因組錯誤累積，從而抑制複製作用。此作用機制(稱為病毒錯誤災難[viral error catastrophe]或病毒致死突變[viral lethal mutagenesis])可由生化學與細胞培養數據、SARS-CoV-2感染動物模型研究、以及針對使用molnupiravir治療之人類受試者所進行的SARS-CoV-2基因組序列分析獲得佐證。

12.2 藥效學

NHC與具有抗病毒療效之細胞內NHC-TP間的關聯性尚未經過臨床評估。

12.3 藥物動力學

Molnupiravir是NHC的5'-異丁酸前驅藥，在吸收期間或吸收之後會被水解。NHC (主要的循環分析物)會被細胞吸收，然後經合成代謝作用形成NHC-TP。NHC會透過與涉及內源性嘧啶代謝相同的途徑代謝成尿苷及/或胞苷，然後排出體外。NHC的藥物動力學如表2所示。

表2：多次(每12小時一次)口服投予800毫克Molnupiravir之後的NHC藥物動力學

	NHC幾何平均值(%CV)
病人中的藥物動力學	
AUC _{0-12hr} (ng*hr/mL)*	8260 (41.0)
C _{max} (ng/mL)*	2330 (36.9)
C _{12hr} (ng/mL)*	31.1 (124)
健康受試者中的藥物動力學	
AUC _{0-12hr} (ng*hr/mL)	8330 (17.9)
C _{max} (ng/mL)	2970 (16.8)
C _{12hr} (ng/mL)	16.7 (42.8)
AUC蓄積率	1.09 (11.8)
吸收	
T _{max} (hr) [†]	1.50 [1.00 – 2.02]
食物的影響	C _{max} 降低35%， 對AUC無影響
分佈	
血漿蛋白結合率(體外)	0%
擬似分佈體積(L)*	142

排除	
有效 $t_{1/2}$ (hr)	3.3
擬似清除率(L/hr)*	76.9
在0-12小時的間隔時間中排入尿液的劑量比例	3% (81.6%)
數據獲得自一項針對健康受試者所進行之第1期研究，除非另有說明。	
*自群體PK分析中所獲得的數值。	
†中位數[最小值-最大值]	

特殊族群

群體PK分析的結果顯示，年齡、性別、種族、族群或疾病嚴重程度不會對NHC的PK造成有意義的影響。

兒童病人

目前尚未針對兒童病人進行過molnupiravir的研究。

腎功能不全的病人

腎臟清除率並不是一種有意義的NHC排除途徑。一項群體PK分析顯示，輕度或中度腎功能不全並不會對NHC的PK造成有意義的影響。目前尚未針對eGFR低於30毫升/分鐘/1.73米²或接受透析治療的病人評估過molnupiravir和NHC的PK。

肝功能不全的病人

目前尚未針對中度和重度肝功能不全的病人評估過molnupiravir和NHC的PK。臨床前的資料顯示，肝臟排除預期並非NHC的主要排除途徑，因此，肝功能不全不太可能會影響NHC的暴露量。

藥物交互作用研究

體外試驗結果顯示，molnupiravir與NHC並非CYP酵素或人類P-gp和BCRP運輸蛋白的作用受質。體外試驗結果也顯示，molnupiravir與NHC並非CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6和3A4的抑製劑，或OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2K、MRP2、MDR1和BCRP的抑製劑，或CYP1A2、2B6和3A4的誘導劑。目前尚未評估過molnupiravir與併用藥物(包括其他用於治療輕至中度COVID-19的藥物)之間的交互作用。

12.4 微生物學

抗病毒活性

NHC (molnupiravir的核苷類似物代謝物)在細胞培養分析中對SARS-CoV-2具有對抗活性，在A-549細胞中的50%有效濃度(EC₅₀值)範圍為0.67至2.66 μM，在Vero E6細胞中為0.32至2.03 μM。NHC對SARS-CoV-2變種α (B.1.1.7)、β (B.1.351)、γ (P.1)和δ (B.1.617.2)都具有類似的對抗活性，EC₅₀值分別為1.59、1.77、1.32和1.68μM。在細胞培養試驗中，NHC對SARS-CoV-2具有和remdesivir相同的非拮抗性抗病毒活性。

抗藥性

在評估使用molnupiravir治療COVID-19的第2期臨床試驗中，並未發現SARS-CoV-2發生任何與NHC抗藥性相關的胺基酸取代反應。評估SARS-CoV-2在細胞培養中之NHC抗藥性篩選性的研究尚未完成。曾以其他冠狀病毒(MHV和MERS-CoV)進行抗藥性篩選性研究，結果顯示對NHC產生抗藥性的可能性很低。在細胞培養中經過30次繼代培養之後，僅觀察到敏感性降低2倍的現象，且並未發現任何與NHC抗藥性相關的胺基酸取代反應。細胞培養試驗中，NHC對帶有與remdesivir敏感性降低相關之聚合酶(nsp 12)取代反應(如F480L、V557L和E802D)的病毒仍保有對抗活性，這表示不具交叉抗藥性。

臨床試驗顯示，和安慰劑相比較，使用molnupiravir治療的受試者發現較多病毒基因編碼序列的改變，這些改變可能導致胺基酸發生變化(取代、缺失或插入)，其中少數受試者，棘蛋白中的胺基酸變化發生於單株抗體和疫苗作用的目標位置，或是發生於可能影響病毒傳染力的位置，臨床試驗中並未觀察到這些變化對受試者COVID-19病情的影響，但目前並不確知這些變化的臨床意義，以及是否可能影響病人體內殘存病毒的傳染力及其公衛意義。

動物模型中的抗SARS-CoV-2活性

在SARS-CoV-2感染的小鼠、倉鼠和雪貂模型試驗中，於施以病毒刺激之前或之後1-2天內投藥的結果顯示，

molnupiravir具有抗病毒活性。在感染SARS-CoV-2的雪貂中，molnupiravir可明顯降低上呼吸道的SARS-CoV-2病毒濃度，並可完全遏阻病毒傳播給未經治療的接觸動物。在感染SARS-CoV-2的敘利亞倉鼠中，molnupiravir可降低動物肺部的病毒RNA含量與傳染性病毒濃度。針對感染後採集之肺部組織進行組織病理學分析的結果顯示，和對照組相比較，使用molnupiravir治療之動物的SARS-CoV-2病毒抗原濃度有明顯降低的現象，肺部病灶的數量也較少。

體外細胞毒性

3天暴露分析顯示，NHC (molnupiravir的核苷類似物代謝物)對不同的哺乳動物細胞類型會產生不同的細胞毒性，CC₅₀值的範圍為7.5 μM (人類淋巴CEM細胞系)至>100 μM。14天細胞群落形成分析顯示，molnupiravir可抑制人類骨髓前驅細胞增生，紅血球與骨髓前驅細胞增生方面的CC₅₀值分別為24.9 μM和7.7 μM。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

致癌性

一項針對molnupiravir的小鼠致癌性研究正在進行當中。

致突變性

在經過和未經過代謝活化處理的體外細菌回復突變分析(Ames分析)中，molnupiravir與NHC皆呈陽性反應。曾在兩種體內嚙齒動物致突變性模型中進行molnupiravir的研究。體內Pig-a致突變性分析的結果並不明確。Molnupiravir在體內Big Blue® (cII Locus)基因轉殖嚙齒動物致突變性分析中呈陰性反應。在體外微核分析(經過和未經過代謝活化處理)和體內大鼠微核分析中，molnupiravir在誘發染色體損傷方面皆呈陰性反應。為評估對生殖細胞的影響，已計劃進行一項基因轉殖嚙齒動物雄性生殖細胞致突變性分析。

根據所有現有的遺傳毒性資料和持續治療的時間(5天)，molnupiravir發生遺傳毒性的風險極低。

生育力損害

對母大鼠或公大鼠投予NHC暴露量分別約為人類於RHD劑量下所達到之NHC暴露量的2倍和6倍的molnupiravir之後，對生育力、交配能力或早期胚胎發育皆無任何影響。

13.2 動物毒理學及/或藥理學

在一項劑量≥500毫克/公斤/日(人類於RHD劑量下所達到之NHC暴露量的5倍)的3個月毒性研究中，曾在大鼠的股骨和脛骨觀察到導致生長板軟骨轉化成新骨之作用減弱的骨骼與軟骨毒性變化。在一項對大鼠投予最高達500毫克/公斤/日(分別為女性和男性於RHD劑量下所達到之人類NHC暴露量的4倍和8倍)之劑量，對狗連續14天投予最高達50毫克/公斤/日(與人類於RHD劑量下所達到的NHC暴露量大致相當)之劑量的1個月毒性研究中，或在一項對小鼠投予最高達2,000毫克/公斤/日(人類於RHD劑量下所達到之NHC暴露量的19倍)之劑量的1個月毒性研究中，皆未發現任何骨骼或軟骨毒性。

生長板軟骨並不存在於成熟骨骼中，因此，骨骼與軟骨方面的發現與成人無關，但可能與兒童病人有關[參見警語及注意事項(5.2)和特殊族群之使用(8.4)]。

在投予≥17毫克/公斤/日(低於人類於RHD劑量下所達到的NHC暴露量)之劑量的狗中曾觀察到會影響所有造血細胞系的可逆性劑量相關骨髓毒性。在連續投予molnupiravir 7天後，周邊血液細胞計數與血小板計數有輕微下降的現象，在連續投藥14天後會進展成更嚴重的血液學變化，並引起血小板減少性紫斑。在一項對小鼠投予最高達2,000毫克/公斤/日(人類於RHD劑量下所達到之NHC暴露量的19倍)之劑量的1個月毒性研究和一項對大鼠投予最高達1,000毫克/公斤/日(分別為女性和男性於RHD劑量下所達到之人類NHC暴露量的9倍和15倍)之劑量的3個月毒性研究中，皆未觀察到骨髓或血液學毒性。

14 臨床研究

支持專案核准輸入的臨床資料為第3期試驗MOVE-OUT試驗(NCT04575597)。MOVE-OUT試驗是一項雙盲、隨機分組、安慰劑對照的臨床試驗，探討molnupiravir對於有重症風險因子的輕至中度COVID-19病人的療效。收納條件為18歲以上、經實驗室檢驗確認感染SARS-CoV-2、輕至中度COVID-19、出現症狀五天內、且具有一項或多項重症風險因子的病人，重症風險因子定義為：60歲以上、糖尿病、肥胖(BMI≥30)、慢性腎病、嚴重心臟病、慢性阻塞性肺病或活動性癌症。試驗排除已施打COVID-19疫苗者、重度腎功能不全(eGFR <30

mL/min/1.73 m²)、或嚴重肝臟疾病的病人。共有1,433位受試者中接受隨機分組。受試者依1:1的比例隨機分組之後，分別接受連續5天、每天兩次、每次口服800毫克之molnupiravir或安慰劑的治療。

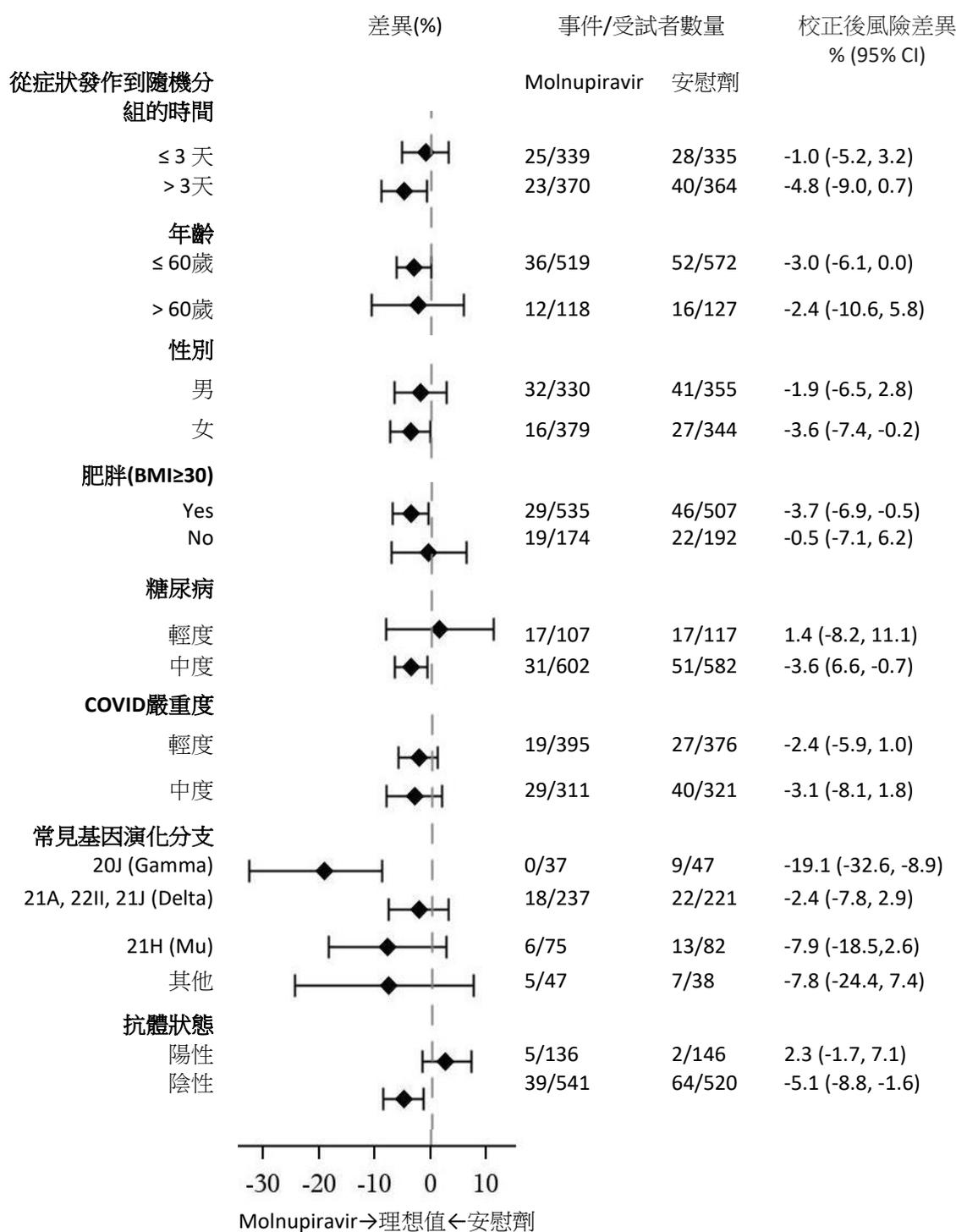
在基期時，所有接受隨機分組的受試者中，年齡中位數為43歲(範圍：18至90歲)；有17%的受試者為60歲以上，3%為75歲以上；有49%的受試者為男性；57%為白人，5%為黑人或非裔美國人，3%為亞洲人，50%為西班牙裔或拉丁裔。最常見的危險因子為肥胖(74%)、60歲以上(17%)和糖尿病(16%)。在基期時有792位受試者有SARS-CoV-2變異株(variant)/基因演化分支(clade)的鑒定結果，佔全部接受隨機分組之受試族群的55%，792位受試者中，有58%感染Delta (B.1.617.2與AY譜系)，20%感染Mu (B.1.621)，11%感染Gamma (P.1)，其餘則是感染其他變異株/分支。整體而言，在基期時的人口統計學特性與疾病特性，molnupiravir組與安慰劑組相近。

主要療效指標為第29天以內因任何原因而住院或死亡的受試者百分比，結果如表3，此療效結果乃基於18歲以上、未施打疫苗、具重症風險因子(主要為肥胖、60歲以上和糖尿病)的試驗族群。特定次群體的結果請參見圖1。次群體分析被視為探索性的分析。某些試驗定義的重症風險因子，並沒有相關的次群體分析資料。

表3：MOVE-OUT療效結果*

Molnupiravir (N=709) n (%)	安慰劑 (N=699) n (%)	校正後風險差異 % (95% CI)
第29天內所有住院(≥24小時)或死亡的人數(比例)		
48 (6.8%)	68 (9.7%)	-3.0% (-5.9%, -0.1%)
第29天內所有死亡的人數(比例)		
1 (0.1%)	9 (1.3%)	
就所有接受隨機分組的受試者而言，molnupiravir組和安慰劑組相比較的校正後相對風險降低幅度為30% (95% CI：1%，51%)。		
*根據MOVE-OUT試驗預定的期中分析，結果顯示，第29天以內，接受molnupiravir治療的病人有7.3%住院或死亡(28/385)，接受安慰劑治療的病人中則有14.1%(53/377)。校正後的風險差異為-6.8%，95%信賴區間為(-11.3%，-2.4%)，雙邊分析的p值=0.0024。		
分析結果依開始出現COVID-19症狀之時間(≤3天vs. >3 [4-5]天)的分層因子進行校正。		

圖1.MOVE-OUT次群體療效結果 (所有接受隨機分組的受試者^a)



對應的信賴區間係以Miettinen & Nurminen法為依據。

這些次群體分析的結果為探索性的分析。

基期時抗SARS-CoV-2抗體的分析，為使用Roche Elecsys anti-N方法，檢測血清樣本是否存在對抗SARS-CoV-2核殼蛋白的抗體(IgM、IgG和IgA)。基期時抗SARS-CoV-2抗體為陽性者，可能代表過去或近期曾有SARS-CoV-2感染。

^a療效分析族群為經修訂的意圖治療族群(modified intention-to-treat population)。

16 包裝規格/貯存與操作

包裝規格

Molnupiravir膠囊的包裝規格如下：

內容物	說明	包裝規格	NDC
200毫克molnupiravir	瑞典橘不透明膠囊，並有以白色墨水打印的公司標誌及「82」字樣。	40顆瓶裝	NDC-0006-5055-06 NDC-0006-5055-07

貯存與操作

本品儲存在30°C以下可保存24個月。

17 病人諮詢須知

做為處方醫師，您必須向病人及/或照顧者說明「病人與照顧者說明單張」的內容，並註記資訊已經提供。在病人接受molnupiravir治療之前，應將此說明單張的副本提供給病人及/或照顧者。

用藥指示

應告知病人，接受molnupiravir治療時，應確實完成完整的五天療程，並於治療期間以及治療結束後確實依照指示接受隔離，這對提高病毒的清除率及避免SARS-CoV-2的傳播非常重要[參見用法用量(2.1)、警語與注意事項(5.3)]。

發生胎兒毒性的風險

應告知病人不建議於懷孕期間使用molnupiravir，因為可能會對胎兒造成傷害。使用molnupiravir之前應確認無懷孕可能。應囑咐具生育能力的病人，如果已知或懷疑懷孕，應告知他們的醫療照護人員[參見警告及注意事項(5.1)和特殊族群之使用(8.1)]。

應囑咐具生育能力的病人，在使用molnupiravir治療期間和使用最後一劑藥物後4天內應正確並持續採取有效的避孕措施。

雖然一般認為風險很低，但完整評估molnupiravir對投予藥物之雄性動物的子代造成影響之可能性的非臨床研究尚未完成。建議與具生育能力之伴侶有活躍性行為的病人，在使用molnupiravir治療期間和使用最後一劑molnupiravir後至少3個月內應持續正確採取可靠的避孕措施。目前並不確知投予最後一劑molnupiravir超過三個月之後的風險。探索超過三個月後之風險的研究正在進行當中[參見特殊族群之使用(8.3)]。

授乳

在使用molnupiravir治療期間和使用最後一劑molnupiravir後4天內不建議餵哺母乳。在治療期間和使用最後一劑molnupiravir後4天內，建議哺乳病人考慮中斷餵哺母乳，也要考慮將乳汁吸出並丟棄[參見特殊族群之使用(8.2)]。

發生骨骼與軟骨毒性的風險

Molnupiravir不適用於18歲以下的病人，因為可能會影響骨骼生長與軟骨形成[參見警語及注意事項(5.2)和特殊族群之使用(8.4)]。

病人與照顧者說明單張

關於molnupiravir，我應該要瞭解的最重要的資訊是甚麼？

遵照用藥指示並接受隔離

- 接受molnupiravir治療時，應依照醫師指示確實完成完整的五天療程，並於治療期間以及治療結束後確實依照嚴重特殊傳染性肺炎中央流行疫情指揮中心指示接受隔離，這對提高病毒的清除率及避免SARS-CoV-2的傳播非常重要

Molnupiravir可能會導致嚴重的副作用，包括：

- Molnupiravir可能會對您未出生的嬰兒造成傷害。目前並不確知如果您在懷孕期間使用molnupiravir是否會對您的寶寶造成傷害。
 - 不建議在懷孕期間使用molnupiravir。
 - 目前尚未針對孕婦進行過molnupiravir的研究。僅曾針對懷孕動物進行過molnupiravir的研究。對懷孕動物投予molnupiravir時，會對未出生的嬰兒造成傷害。
 - 如果您和您的醫療照護人員決定您應該在懷孕期間使用molnupiravir，您和您的醫療照護人員應討論在懷孕期間使用molnupiravir的效益和風險。

具有懷孕能力的人：

- 在使用molnupiravir治療期間和使用最後一劑molnupiravir後4天內，您應該正確並持續採取可靠的節育(避孕)措施。請向您的醫療照護人員諮詢可靠的避孕措施。
- 在開始用molnupiravir治療之前，您的醫療照護人員可能會為您進行驗孕，以確認您在開始使用molnupiravir治療之前是否懷孕。
- 如果您在使用molnupiravir治療期間懷孕或認為您可能懷孕，請立即告知您的醫療照護人員。

懷孕監視：

請向您的醫療照護人員諮詢如何通報您使用Molnupiravir的情形。

與具有懷孕能力之伴侶有活躍性行為的人：

- 目前並不確知molnupiravir是否會對精子造成影響。雖然一般認為風險很低，但完整評估molnupiravir對使用molnupiravir治療之男性的嬰兒造成影響之可能性的動物研究尚未完成。在使用molnupiravir治療期間和使用最後一劑藥物後至少3個月內，應正確並持續採取可靠的節育(避孕)措施。目前並不確知超過3個月之後的精子風險。探索超過3個月後之精子風險的研究正在進行當中。請與您的醫療照護人員討論可靠的節育方法。如果您有molnupiravir可能會對精子造成何種影響方面的問題或疑慮，請諮詢您的醫療照護人員。

什麼是COVID-19？

COVID-19是由一種稱為冠狀病毒的病毒所引起的。您會因與另一位帶有此病毒的人密切接觸而感染COVID-19。

COVID-19疾病的範圍可從非常輕微到嚴重，包括會導致死亡的疾病。雖然到目前為止的資訊都顯示大部份的COVID-19疾病都很輕微，但還是可能會發生嚴重的疾病，並可能會導致您的一些其他疾病更加惡化。老年人和所有年齡層中患有嚴重、長期(慢性)疾病(如心臟病、肺病與糖尿病)的人因罹患COVID-19而住院的風險似乎會較高。

Molnupiravir是什麼？

Molnupiravir為一專案核准輸入藥品，適用於治療：

發病5天內、具有重症風險因子之成人輕度至中度新型冠狀病毒疾病(COVID-19，嚴重特殊傳染性肺炎)確診者，且臨床上不適用其他COVID-19治療選擇時。有關COVID-19重症風險因子請參考仿單的臨床試驗段落[章節14. 臨床研究]。

下列情況不適用molnupiravir：

- Molnupiravir並未被核准用於18歲以下的病人。
- Molnupiravir並未被核准用於因患COVID-19疾病而必須住院接受照護之病人。臨床試驗中，因患COVID-19而必須住院接受照護(並非僅因隔離而須要住院)的受試者，並未觀察到使用molnupiravir治療的效益。
- Molnupiravir並未被核准可連續使用超過5天。
- Molnupiravir並未被核准用於接觸COVID-19確診者前或接觸後藉以預防COVID-19的預防性治療。
- Molnupiravir不建議用於懷孕婦女。

在使用molnupiravir之前，我應該告知我的醫療照護人員哪些訊息？

如果您有下列情形，請告知您的醫療照護人員：

- 有任何過敏症
- 有懷孕可能
- 正在餵哺母乳或計劃餵哺母乳
- 患有任何嚴重疾病
- 正在使用任何藥物(處方藥、非處方藥、維他命或草藥製品)

我要如何使用molnupiravir？

- 請完全按照您的醫療照護人員的指示使用molnupiravir。
- 每12小時服用4顆molnupiravir膠囊(如上午8點和晚上8點)

- **連續服用molnupiravir 5天。**請您務必完成完整5天的molnupiravir治療，這點非常重要。在完成完整5天的治療之前，即使您感到病情好轉，也請您不要停止服用molnupiravir。
- 可隨食物或不隨食物服用molnupiravir。
- 請依照嚴重特殊傳染性肺炎中央流行疫情指揮中心指示接受隔離，指示規定要隔離多久，您就應該持續隔離多久的時間，這點非常重要。如果您不確定在罹患COVID-19期間應如何正確隔離，請諮詢您的醫療照護人員。
- Molnupiravir膠囊應整顆吞服。切勿打開、破壞或壓碎膠囊。如果您無法吞服整顆膠囊，請告知您的醫療照護人員。
- **如果您漏服一劑藥物該怎麼辦：**
 - 如果從漏服藥物算起**不到10小時**，請於記起時立即服藥
 - 如果從漏服藥物算起**已超過10小時**，請跳過漏服的劑量，然後於下一個排定的時間服用您的藥物。
- 切勿為了彌補漏服的劑量而服用兩倍劑量的molnupiravir。

Molnupiravir有哪些重要的可能副作用？

Molnupiravir的可能副作用包括：

- 腹瀉
- 噁心
- 暈眩

這些並非molnupiravir的所有可能副作用。並沒有很多人使用過molnupiravir。也可能會發生嚴重和非預期的副作用。此藥物仍在研究當中，因此目前可能還不知道所有的風險。

還有哪些其他的治療選擇？

目前也有其他療法被核准用於與molnupiravir相同的用途。如果需要更多關於所有被核准用於治療COVID-19產品方面的資訊，請參見衛生福利部疾病管制署網站，或洽詢您的醫療照護人員。

使用或不使用molnupiravir治療乃是您的選擇。如果您決定不使用，也不會改變您的標準醫療照護方式。

如果我正在餵哺母乳怎麼辦？

在使用molnupiravir治療期間和使用最後一劑molnupiravir後4天內不建議餵哺母乳。如果您正在餵哺母乳或計劃餵哺母乳，請在使用molnupiravir之前和您的醫療照護人員討論您的選擇和具體的狀況。

我要如何通報molnupiravir的副作用？

如果您發生任何對您造成困擾或持續未緩解的副作用，請聯繫您的醫療照護人員。如使用Molnupiravir時有觀察到任何不良反應，照顧者、病人或醫療人員可以透過電話：02-66316000或電子郵件：d poc_taiwan@merck.com通報給美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分

公司。

我應該如何存放molnupiravir？

- 請將molnupiravir膠囊存放於30°C以下的室溫環境。
- 請將molnupiravir和所有的藥物放在兒童和寵物接觸不到的地方。

我可以如何來瞭解更多的COVID-19相關資訊？

- 諮詢您的醫療照護人員
- 衛生福利部疾病管制署網站
<https://www.cdc.gov.tw/Disease/SubIndex/N6XvFa1YP9CXYdB0kNSA9A>