

緊急承認された医薬品（ゾコーバ錠）に係る対応について

新型コロナウイルス感染症治療薬であるゾコーバ錠（塩野義製薬（株））が緊急承認されたことに伴い、令和4年度第3回医薬品等安全対策部会で、緊急承認された医薬品（ゾコーバ錠）に係る対応が審議され、安全対策調査会において副作用等報告の状況を確認することとされた（参照：参考資料1-1）。

1. 対象薬剤について

販売名 : ゾコーバ錠 125mg
有効成分 : エンシトレルビル フマル酸
製造販売業者 : 塩野義製薬株式会社

2. 追加の安全対策の要否について

報告されている副作用等の状況は以下のとおり。

1. 製造販売業者からの副作用報告の状況について（資料1-2）
2. 医薬関係者からの副作用報告の状況について（資料1-3）
3. 市販直後調査の中間報告（製造販売業者の公表資料）（資料1-4）

これらの報告状況等を踏まえ、現時点において、ゾコーバ錠で追加の安全対策をどう考えるか。

製造販売業者からの副作用報告の状況について

<対象薬剤>

販売名 : ゾコーバ錠 125mg
有効成分 : エンシトレルビル フマル酸
製造販売業者 : 塩野義製薬株式会社
販売開始年月日 : 令和4年11月24日
(集計対象期間 : 令和4年11月24日～令和5年2月5日)
(推定使用者数 : 28050 (人) 注)製造販売業者からの報告に基づく。)

<報告内容>

別紙のとおり

- ・別添1 : 症状別報告件数
- ・別添2 : 報告症例一覧
- ・別添3 : 基礎疾患等及び症例経過

<注意事項>

- ※医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第68条の10第1項に基づき、製造販売業者から報告されたものである。
- ※副作用報告については、医薬品との因果関係が不明なものを含め集計対象期間に製造販売業者から報告されたものである。よって、詳細な情報が得られたことによって医薬品との因果関係が否定された場合は、表から除外され各件数等が変わることがある。
- ※別添1は、症状別に副作用報告の件数を集計したもの。1症例(1患者)で複数の副作用が報告される場合があるため、報告数と症例数(患者数)は一致しない。
- ※同一の事例であっても、報告内容(転帰等)の更新等により複数回報告される場合がある。同一の事例が複数回報告された場合は、集計時点で最後に報告された報告内容に基づき集計している。

(別紙)

期間	推定使用者数 (人)	報告数(例)	報告頻度(%)	<参考> 国際共同第Ⅱ /Ⅲ相試験第Ⅲ 相パートにおけ る副作用発現頻 度(%)
R4. 11/24-12/4	1024	0	0	24.5
R4. 11/24-R5. 1/5	11867	2	0.02	24.5
R4. 11/24-R5. 2/5	28050	5	0.02	24.5 (148/604例※)

※重篤な副作用は0/604例

別添 1. 症状別報告件数

報告受付日 2022年11月24日～2023年2月5日

器官別大分類		
副作用名	例数	件数
胃腸障害	1	1
麻痺性イレウス		1
筋骨格系および結合組織障害	1	1
横紋筋融解症		1
神経系障害	1	1
意識消失		1
妊娠、産褥および周産期の状態	1	1
流産		1
免疫系障害	1	1
アナフィラキシー反応		1
総計		5

別添2. 報告症例一覧（製造販売業者からの報告）

報告受付日 2022年11月24日～2023年2月5日

No.	年齢	性別	副作用名（PT）	転帰
1		27 女性	麻痺性イレウス	軽快
2*		14 男性	アナフィラキシー反応	軽快
3		71 女性	意識消失	回復
4		26 男性	横紋筋融解症	軽快
5	30歳代後半	女性	流産	不明

※本集計期間においては、No. に * をつけた症例が追加報告症例、No. 3～が新規報告症例である。

別添 3. 基礎疾患等及び症例経過（製造販売業者からの報告）

報告受付日 2023年1月6日～2023年2月5日

No.	副作用名 (PT)	基礎疾患等	症例経過
2	アナフィラキシー 反応	アレルギー性 結膜炎； アレルギー性 鼻炎； 喘息； 季節性アレル ギー； 非タバコ使用 者； COVID- 19	2022/12/04 感冒様症状出現。COVID-19 を発症。 2022/12/05 COVID-19 に対し、トラネキサム酸 750mg/日投与開始。 2022/12/07（発現日） 昼 発熱 38.5℃。 16:00 当院受診。SARS-COV-2 抗原試験陽性。 18:00 きつねうどんを少量食べ、COVID-19 に対し、ゾコーバ錠 375mg/日及び三種併用薬（レスプレ 錠 60mg/日、メキタジン錠 6mg/日、トラネキサム酸 750mg/日）を内服。 20:00 全身紅潮・掻痒・蕁麻疹・眼瞼浮腫にて開眼困難・喉頭閉塞感・不安・不穏状態・切迫した破 滅感があった。消化器症状はなかった。（中等症のアナフィラキシーが発現。） 21:00 救急隊到着、搬送先見つからず、バイタル安定のため自宅で経過観察。 2022/12/08 朝 軽快した。（中等症のアナフィラキシーは軽快。）
3	意識消失	COVID- 19	----/--/-- 新型コロナウイルス感染症を発症。

			<p>2023/01/16（発現日）</p> <p>--:--</p> <p>新型コロナウイルス感染症でゾコーバ錠処方（ロキソプロフェンも処方されているが併用か屯用かは不明）。</p> <p>1月16日にゾコーバ錠 375mg/日服用。</p> <p>--:--</p> <p>当日未明に意識喪失、A院に救急搬送、検査の結果異常なしと診断。（意識消失が発現、同日回復。）</p> <p>----/--/--</p> <p>ゾコーバ錠継続で服薬してるかどうかは不明。</p>
4	横紋筋融解症	COVID-19	<p>----/--/--</p> <p>SARS-CoV-2 感染症を発症。</p> <p>2023/01/06</p> <p>SARS-CoV-2 感染症に対し、ゾコーバ錠 375mg/日投与開始。</p> <p>2023/01/07</p> <p>ゾコーバ錠 125mg/日投与(2023/01/10まで)。</p> <p>2023/01/08（発現日）</p> <p>ゾコーバ錠処方後、38℃台で熱が下がらず再来。採血をしたところCKが検出上限以上の上昇を認めた。（横紋筋融解症が発現。）</p> <p>----/--/--</p> <p>その後軽快、かつその他肝機能等も問題は見られなかった。（横紋筋融解症は軽快。）</p>
5	流産	COVID-19	<p>（委員限り）</p>

医薬関係者からの副作用報告の状況について

<対象薬剤>

販売名 : ゾコーバ錠 125mg
有効成分 : エンシトレルビル フマル酸
製造販売業者 : 塩野義製薬株式会社
販売開始年月日 : 令和4年11月24日
(集計対象期間 : 令和4年11月24日～令和5年2月5日)
(推定使用者数 : 28050 (人) 注)製造販売業者からの報告に基づく。)

<報告内容>

別紙のとおり

別添1 : 症状別報告件数

<注意事項>

- ※医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第68条の10第2項に基づき、医薬関係者から報告されたものである。
- ※副作用報告については、医薬品との因果関係が不明なものを含め集計対象期間に医薬関係者から報告されたものである。よって、詳細な情報が得られたことによっては医薬品との因果関係が否定された場合は、表から除外され各件数等が変わることがある。
- ※別添1は、症状別に副作用報告の件数を集計したもの。1症例(1患者)で複数の副作用が報告される場合があるため、報告数と症例数(患者数)は一致しない。
- ※同一の事例であっても、報告内容(転帰等)の更新等により複数回報告される場合がある。同一の事例が複数回報告された場合は、集計時点で最後に報告された報告内容に基づき集計している。

(別紙)

期間	推定使用者数 (人)	報告数(例)	報告頻度(%)	<参考> 国際共同第Ⅱ /Ⅲ相試験第Ⅲ 相パートにおけ る副作用発現頻 度(%)
R4. 11/24-12/4	1024	0	0	24.5
R4. 11/24-R5. 1/5	11867	1	0.01	24.5
R4. 11/24-R5. 2/5	28050	3	0.01	24.5 (148/604例)

別添 1. 症状別報告件数

報告受付日 2022年11月24日～2023年2月5日

器官別大分類		
副作用名	例数	件数
胃腸障害	1	1
軟便		1
神経系障害	1	2
頭痛		1
浮動性めまい		1
免疫系障害	1	1
アナフィラキシー反応		1
総計		4

市販直後調査の中間報告（製造販売業者の公表資料）

<対象薬剤>

販売名 : ゾコーバ錠 125mg
有効成分 : エンシトレルビル フマル酸
製造販売業者 : 塩野義製薬株式会社
販売開始年月日 : 令和4年11月24日
(集計対象期間 : 令和4年11月24日～令和5年2月5日)
(推定使用者数 : 28050 (人) 注)製造販売業者からの報告に基づく。)

<報告内容>

別紙のとおり

(別紙)

○非重篤な副作用の報告状況

期間	推定使用者数 (人)	報告数(例)	報告頻度(%)	<参考> 国際共同第Ⅱ /Ⅲ相試験第Ⅲ 相パートにおけ る副作用発現頻 度(%)
R4. 11/24-12/18	4640	62	1.34	24.5
R4. 11/24-R5. 1/5	11867	135	1.14	24.5
R4. 11/24-R5. 2/5	28050	330	1.18	24.5 (148/604例)

ゾコーバ錠 125 mg 市販直後調査に関するご報告 [第5回中間報告]

謹啓

時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品につき格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。また、令和4年11月24日よりお願いしております「ゾコーバ錠 125 mg」の市販直後調査にご協力を賜り、重ねて御礼申し上げます。

さて、先生方よりご報告いただきました症例情報及び副作用等につきまして、販売開始から令和5年2月5日までの収集状況をご報告致します。ご診療の一助となれば幸いに存じます。

本剤の使用にあたりましては、今後とも[添付文書](#)並びに[医薬品リスク管理計画書](#)の注意喚起等の記載事項をご参照の上、適正にご使用くださいますようお願い申し上げます。

なお、副作用が発現した場合は担当の医薬情報担当者(MR)までご連絡をお願い申し上げます。

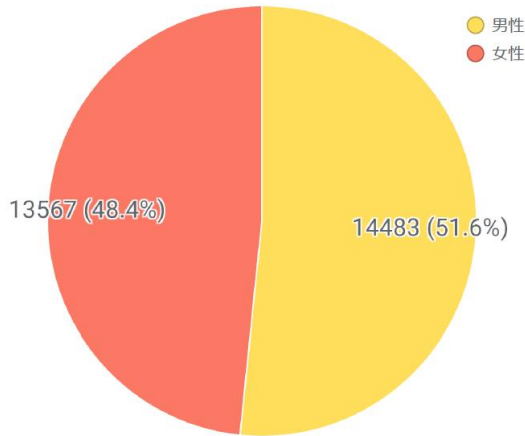
謹白

収集期間：令和4年11月24日～令和5年2月5日

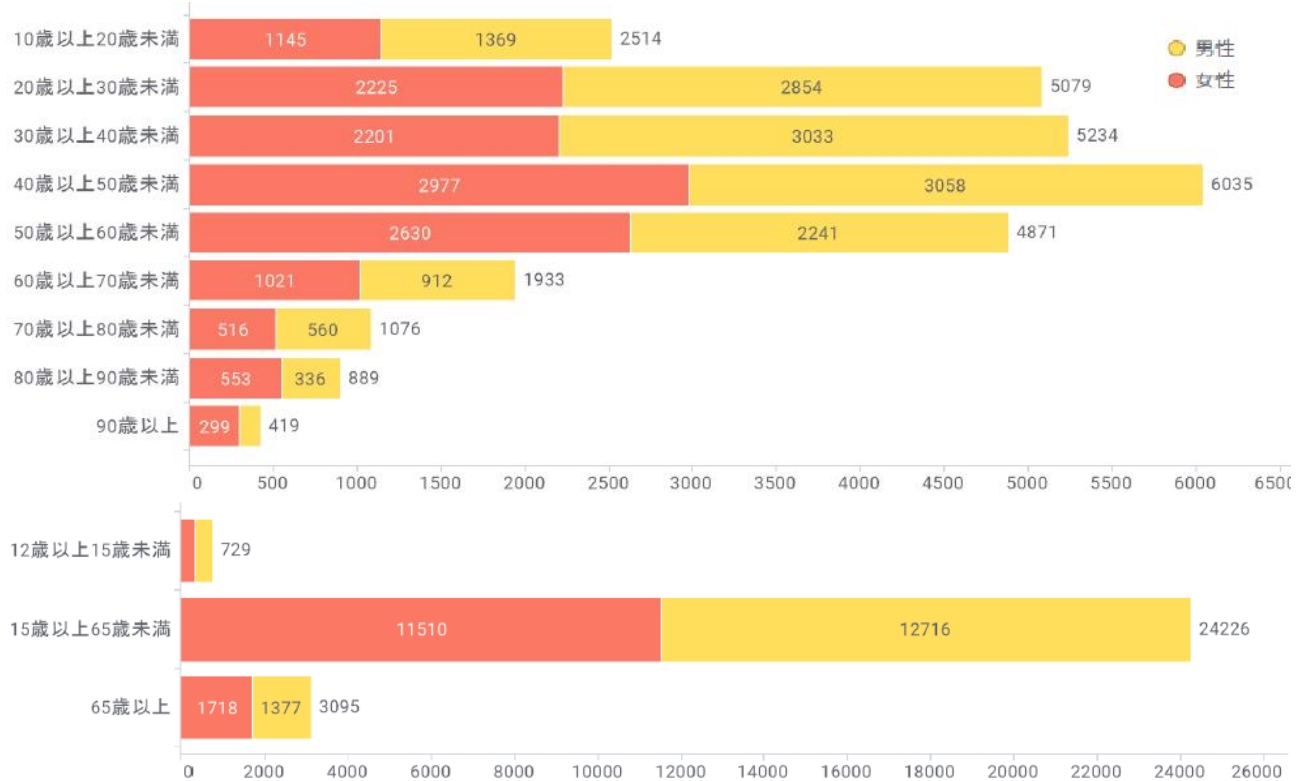
使用患者状況※：

推定使用患者数	28,050
---------	--------

■性別



■年齢群別



※ゾコーバ登録センターのデータ集計

ゾコーバ錠 市販直後調査における「副作用収集状況」報告

<重篤症例>

	重篤
副作用例数	5
副作用件数	5

収集期間：令和4年11月24日～令和5年2月5日

MedDRA/J version (25.1)

器官別大分類 副作用名	重篤	
	例数	件数
免疫系障害	1	1
* アナフィラキシー反応		1
神経系障害	1	1
* 意識消失		1
胃腸障害	1	1
* 麻痺性イレウス		1
筋骨格系および結合組織障害	1	1
* 横紋筋融解症		1
妊娠、産褥および周産期の状態	1	1
* 流産		1

(ご注意)

*印は「使用上の注意」から予測できない副作用を示します。因果関係が不明のものも副作用としてカウントしています。

なお、追跡調査等により、重篤性、因果関係、副作用症状名等が変更となる場合もありますのでご了承ください。

また、本報告書の「重篤」の件数には、「医師等から重篤と報告いただいたもの」もしくは「医師等からの報告では非重篤でしたが、弊社内において重篤と判断したのもの」が含まれております。

<非重篤症例>

	非重篤
副作用例数	330
副作用件数	443

収集期間：令和4年11月24日～令和5年2月5日

MedDRA/J version (25.1)

器官別大分類 副作用名	非重篤	
	例数	件数
血液およびリンパ系障害	1	1
* リンパ節症		1
代謝および栄養障害	5	5
* 食欲減退		5
精神障害	4	4
* 幻覚		1
* 幻聴		1
* 不眠症		2
神経系障害	73	77
* 嗅覚錯誤		2
頭痛		58
* 振戦		1
* 浮動性めまい		7
頭部不快感		2
* 感覚鈍麻		4
* 錯感覚		1
* 味覚不全		1
* 味覚障害		1
眼障害	1	1
* 眼瞼腫脹		1
心臓障害	3	3
* 上室性頻脈		1
* 動悸		2
血管障害	1	2
* 低血圧		1
* 蒼白		1
胃腸障害	226	260
* 血便排泄		3
下痢		139
* 便秘		1
軟便		17
* 腹痛		11
* 上腹部痛		2
腹部不快感		3
悪心		55
嘔吐		27
* 口の感覚鈍麻		1
* 口の錯感覚		1
皮膚および皮下組織障害	45	52
蕁麻疹		8
湿疹		1
薬疹		2
紅斑		4
そう痒症		13
発疹		22
* 冷汗		1
* 多汗症		1

器官別大分類 副作用名	非重篤	
	例数	件数
腎および尿路障害	3	4
* 排尿困難		2
* 頻尿		2
生殖系および乳房障害	4	4
* 月経中間期出血		4
一般・全身障害および投与部位の状態	20	21
* 低体温		1
* 発熱		5
* 無力症		1
* 倦怠感		5
* 歩行障害		1
* 粘膜乾燥		1
* 胸痛		2
* 悪寒		4
* 口渇		1
臨床検査	7	9
* 心拍数減少		1
* 血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1
* 血中乳酸脱水素酵素増加		1
* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1
血中コレステロール減少		2
* SARS-CoV-2 検査陽性		1
* SARS-CoV-2RNA 増加		2

(ご注意)

* 印は「使用上の注意」から予測できない副作用を示します。因果関係が不明のものも副作用としてカウントしています。

なお、追跡調査等により、重篤性、因果関係、副作用症状名等が変更となる場合もありますのでご了承ください。

ゾコーバ錠の医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に関する報告

<重要な潜在的リスク>【医薬品リスク管理計画書からの抜粋，一部改編】2023年1月作成版

催奇形性	
重要な潜在的リスクとした理由：	生殖発生毒性試験において、ウサギでは、臨床曝露量の5.0倍相当以上で胎児に催奇形性が認められている。ラットでは、同様の異常は認められていない。 臨床試験において、妊娠中の女性への本剤の投与経験はない。 以上より、催奇形性を重要な潜在的リスクと設定した。
医薬品安全性監視活動の内容：	・ 通常の医薬品安全性監視活動
リスク最小化活動の内容：	【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「2. 禁忌」、「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」の項及び「患者向医薬品ガイド」に記載して注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、「医療従事者向け資材」：「 <u>妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性</u> 」への投与に関するお願いの作成及び提供を行う。

【添付文書からの抜粋】2022年11月作成版

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

（略）

2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

令和5年2月5日時点で本剤投与後に妊娠していることが判明した症例が2例集積されています。そのうち1例において、その後に流産されたことが確認されました。本剤の影響について、報告医師は「不明」と判断されています。企業としましては、自然流産[※]の可能性もありますが、本剤の影響については「不明」と判断しています。いずれにしましても、「妊娠する可能性のある女性」に本剤を投与される際には、引き続き次の注意点にご留意願います。

本剤は、妊婦や妊娠に関しての注意事項が記載されている同意説明文書を用いて担当医師から患者さんへ十分な説明がされ、患者さんから同意取得のうえで投与されるものです。本症例を含め集積された2症例はいずれも同意取得がなされましたが、その後、本剤投与後に妊娠していることが判明しています。「妊娠する可能性のある女性」に本剤を投与される際には必ず、問診時に資材：『「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性」への投与に関するお願い』をご確認のうえ、同資材別紙のチェックリストを用いて「妊娠していない」又は「妊娠している可能性がない」ことを十分にご確認いただきますようお願い申し上げます。合わせて同意説明文書・同意書にて「妊娠していない」又は「妊娠している可能性がない」ことについても患者さんに確認のうえ同意取得をお願い申し上げます。

本剤の適正使用に向け、今後も速やかな情報提供とより一層の注意喚起を行ってまいります。

※：医療機関で確認された妊娠の15%前後が流産になります。妊娠12週未満の早い時期での流産が8割以上でありほとんどを占めます。人工流産以外の自然に起きる流産のことすべてを自然流産と言います。

【出典】 [公益社団法人 日本産科婦人科学会ホームページ](#)

＜重要な不足情報＞【医薬品リスク管理計画書からの抜粋】2023年1月作成版

中等度以上の肝機能障害患者での安全性	
	重要な不足情報とした理由： 中等度以上の肝機能障害患者での投与経験はなく、これらの患者に投与した際に本剤の血中濃度が上昇する可能性があり、それに伴い安全性上の懸念が生じる可能性は否定できないことから、中等度以上の肝機能障害患者での安全性を設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、「肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験※」を実施する。
	リスク最小化活動の内容： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「9.3 肝機能障害患者」の項及び「 患者向医薬品ガイド 」に記載して注意喚起を行う。

※肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験

【目的】肝機能障害患者における薬物動態を評価する

【実施計画】

実施国：米国

実施期間：2022年7月～2022年11月

目標症例数：肝機能正常健康成人、軽度肝機能障害患者及び中等度肝機能障害患者；各8例

実施方法：オープンラベル、非ランダム化、並行群間比較試験

観察期間：本剤の投与開始から21日間

報告書作成予定：2023年6月

【添付文書からの抜粋】2022年11月作成版

9.特定の背景を有する患者に関する注意

(略)

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.3.1 肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.3、10.2 参照]

9.3.2 重度の肝機能障害患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）

投与は推奨されない。本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。

9.3.3 中等度の肝機能障害患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験を実施中です。

市販直後調査において、中等度の肝機能障害のある患者へ本剤を投与した症例が7例集積されました。現時点で副作用等は発現していません。

XCV-F-501 (E1)

令和5年2月作成

(参考)
2月27日付け
塩野義製薬(株)
公表資料

ゾコーバ錠 125 mg 市販直後調査に関するご報告 [第6回中間報告]

謹啓

時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品につき格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。また、令和4年11月24日よりお願いしております「ゾコーバ錠 125 mg」の市販直後調査にご協力を賜り、重ねて御礼申し上げます。

さて、先生方よりご報告いただきました症例情報及び副作用等につきまして、販売開始から令和5年2月19日までの収集状況をご報告致します。ご診療の一助となれば幸いに存じます。

本剤の使用にあたりましては、今後とも[添付文書](#)並びに[医薬品リスク管理計画書](#)の注意喚起等の記載事項をご参照の上、適正にご使用くださいますようお願い申し上げます。

なお、副作用が発現した場合は担当の医薬情報担当者(MR)までご連絡をお願い申し上げます。

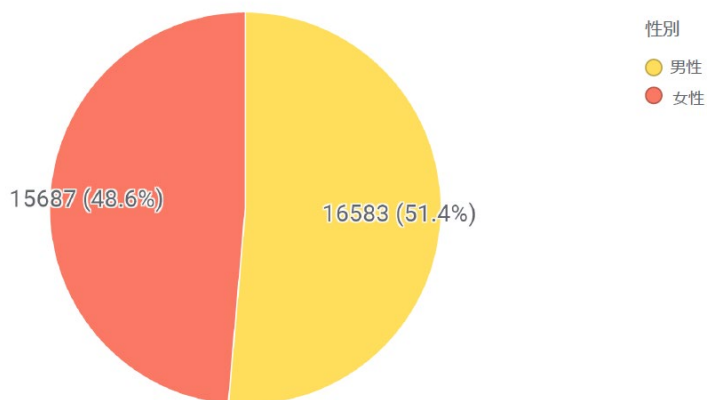
謹白

収集期間：令和4年11月24日～令和5年2月19日

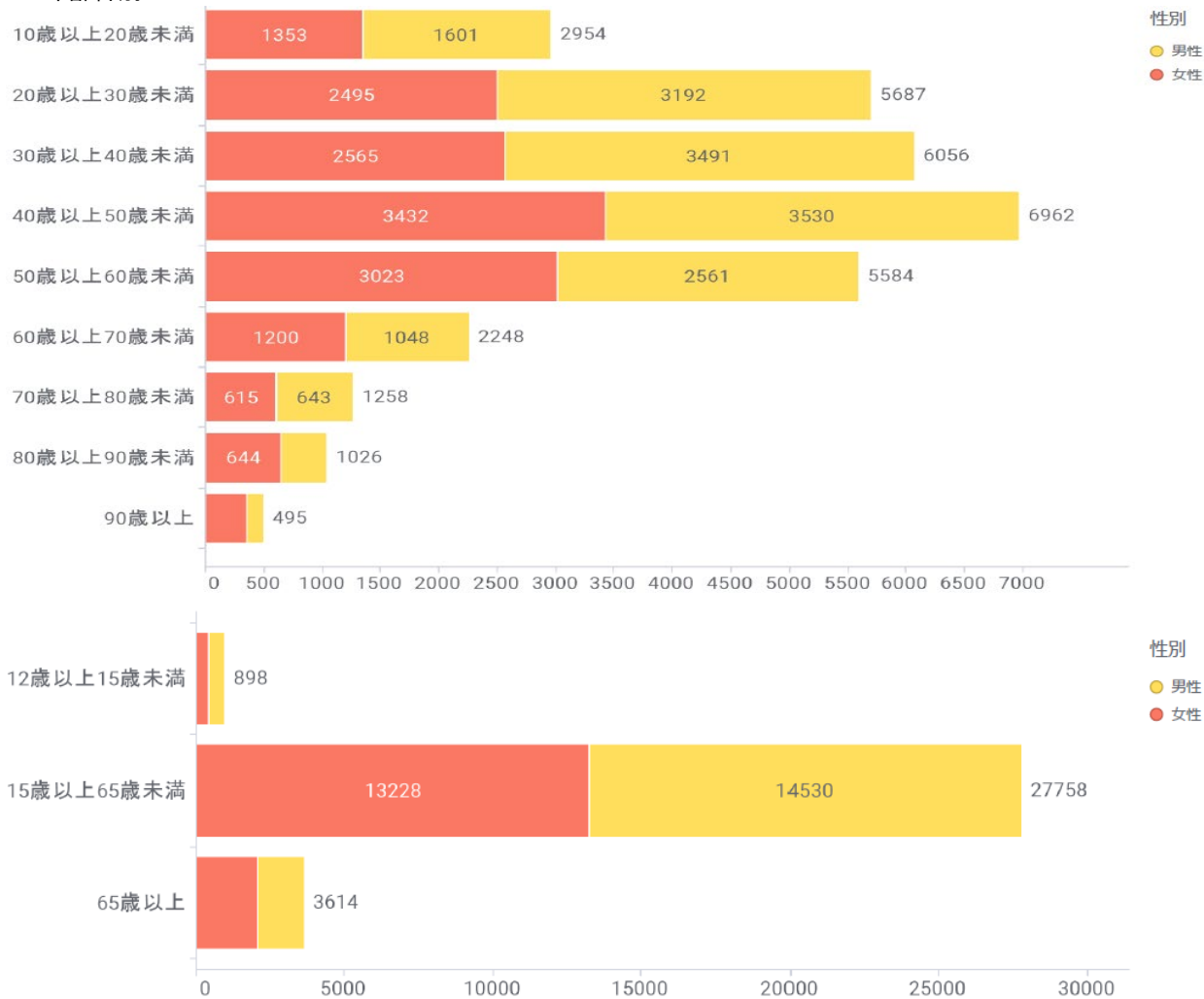
使用患者状況※：

推定使用患者数	32,270
---------	--------

■性別



■年齢群別



※ゾコーバ登録センターのデータ集計

ゾコーバ錠 市販直後調査における「副作用収集状況」報告

<重篤症例>

	重篤
副作用例数	9
副作用件数	10

収集期間：令和4年11月24日～令和5年2月19日

MedDRA/J version (25.1)

器官別大分類 副作用名	重篤	
	例数	件数
免疫系障害	1	1
* アナフィラキシー反応		1
代謝および栄養障害	1	2
* 脱水		1
* 低血糖		1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1
* 間質性肺疾患		1
胃腸障害	1	1
* 麻痺性イレウス		1
筋骨格系および結合組織障害	1	1
* 横紋筋融解症		1
妊娠、産褥および周産期の状態	1	1
* 流産		1
生殖系および乳房障害	1	1
* 月経中間期出血		1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1
* 低体温		1
臨床検査	1	1
* 血圧低下		1

(ご注意)

*印は「使用上の注意」から予測できない副作用を示します。因果関係が不明のものも副作用としてカウントしています。

本報告書の「重篤」の件数には、「医師等から重篤と報告いただいたもの」もしくは「医師等からの報告では非重篤でしたが、弊社内において重篤と判断したのもの」が含まれております。

なお、追跡調査等により、重篤性、因果関係、副作用症状名等が変更となる場合もありますのでご了承ください。

<非重篤症例>

	非重篤
副作用例数	413
副作用件数	554

収集期間：令和4年11月24日～令和5年2月19日

MedDRA/J version (25.1)

器官別大分類 副作用名	非重篤	
	例数	件数
感染症および寄生虫症	3	3
* 急性副鼻腔炎		2
* 咽喉頭炎		1
血液およびリンパ系障害	1	1
* リンパ節症		1
代謝および栄養障害	5	5
* 食欲減退		5
精神障害	4	4
* 幻覚		1
* 幻聴		1
* 不眠症		2
神経系障害	93	100
* 嗅覚錯誤		1
* 嗅覚障害		1
頭痛		77
* 振戦		1
* 意識消失		1
* 傾眠		1
* 浮動性めまい		7
頭部不快感		2
* 感覚鈍麻		6
* 錯感覚		1
* 味覚不全		1
* 味覚障害		1
心臓障害	3	3
* 上室性頻脈		1
* 動悸		2
血管障害	3	4
* 低血圧		1
* 表在静脈隆起		1
* 蒼白		2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	6
* 喘息		4
* 過換気		1
* 口腔咽頭痛		1
胃腸障害	278	321
* 血便排泄		3
下痢		161
* 便秘		1
軟便		18
* 腹痛		12
* 上腹部痛		4
腹部不快感		5
悪心		82
嘔吐		32
* 口腔内不快感		1
* 口の感覚鈍麻		1

器官別大分類 副作用名	非重篤	
	例数	件数
* 口の錯感覚		1
皮膚および皮下組織障害	57	64
* 蕁麻疹		10
* 湿疹		1
* 薬疹		3
* 紅斑		4
* そう痒症		14
* 発疹		29
* 冷汗		1
* 多汗症		2
筋骨格系および結合組織障害	1	1
* 筋骨格硬直		1
腎および尿路障害	4	5
* 血尿		1
* 排尿困難		1
* 頻尿		2
* 尿閉		1
生殖系および乳房障害	4	4
* 月経中間期出血		3
* 月経障害		1
一般・全身障害および投与部位の状態	23	24
* 低体温		2
* 発熱		5
* 無力症		1
* 倦怠感		6
* 歩行障害		1
* 粘膜乾燥		1
* 浮腫		1
* 胸痛		2
* 悪寒		4
* 口渇		1
臨床検査	7	9
* 心拍数減少		1
* 血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1
* 血中乳酸脱水素酵素増加		1
* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1
* 血中コレステロール減少		2
* SARS-CoV-2 検査陽性		1
* SARS-CoV-2RNA 増加		2

(ご注意)

*印は「使用上の注意」から予測できない副作用を示します。因果関係が不明のものも副作用としてカウントしています。
 なお、追跡調査等により、重篤性、因果関係、副作用症状名等が変更となる場合がありますのでご了承ください。

ゾコーバ錠の医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に関する報告

<重要な潜在的リスク>【医薬品リスク管理計画書からの抜粋，一部改編】2023年1月作成版

催奇形性	
	重要な潜在的リスクとした理由： 生殖発生毒性試験において、ウサギでは、臨床曝露量の5.0倍相当以上で胎児に催奇形性が認められている。ラットでは、同様の異常は認められていない。 臨床試験において、妊娠中の女性への本剤の投与経験はない。 以上より、催奇形性を重要な潜在的リスクと設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容： ・ 通常の医薬品安全性監視活動
	リスク最小化活動の内容： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「2. 禁忌」、「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」の項及び「患者向医薬品ガイド」に記載して注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、「医療従事者向け資材」：「 <u>妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性</u> 」への投与に関するお願いの作成及び提供を行う。

【添付文書からの抜粋】2022年11月作成版

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

（略）

2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

市販直後調査において、本剤投与後に妊娠していることが判明した症例が2例集積されています。そのうち1例において、その後に流産されたことが確認されました。本剤の影響について、報告医師は「不明」と判断されています。企業としましては、自然流産^{*}の可能性もありますが、本剤の影響については「不明」と判断しています。いずれにしましても、「妊娠する可能性のある女性」に本剤を投与される際には、引き続き次の注意点にご留意願います。

本剤は、妊婦や妊娠に関しての注意事項が記載されている同意説明文書を用いて担当医師から患者さんへ十分な説明がされ、患者さんから同意取得のうえで投与されるものです。本症例を含め集積された2症例はいずれも同意取得がなされましたが、その後、本剤投与後に妊娠していることが判明しています。「妊娠する可能性のある女性」に本剤を投与される際には必ず、問診時に資材：『「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性」への投与に関するお願い』をご確認のうえ、同資材別紙のチェックリストを用いて「妊娠していない」又は「妊娠している可能性がない」ことを十分にご確認いただきますようお願い申し上げます。合わせて同意説明文書・同意書にて「妊娠していない」又は「妊娠している可能性がない」ことについても患者さんに確認のうえ同意取得をお願い申し上げます。

本剤の適正使用に向け、今後も速やかな情報提供とより一層の注意喚起を行ってまいります。

※：医療機関で確認された妊娠の15%前後が流産になります。妊娠12週未満の早い時期での流産が8割以上でありほとんどを占めます。人工流産以外の自然に起きる流産のことすべてを自然流産と言います。

【出典】 [公益社団法人 日本産科婦人科学会ホームページ](#)

＜重要な不足情報＞【医薬品リスク管理計画書からの抜粋】2023年1月作成版

中等度以上の肝機能障害患者での安全性	
	重要な不足情報とした理由： 中等度以上の肝機能障害患者での投与経験はなく、これらの患者に投与した際に本剤の血中濃度が上昇する可能性があり、それに伴い安全性上の懸念が生じる可能性は否定できないことから、中等度以上の肝機能障害患者での安全性を設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、「肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験※」を実施する。
	リスク最小化活動の内容： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「9.3 肝機能障害患者」の項及び「 患者向医薬品ガイド 」に記載して注意喚起を行う。

※肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験

【目的】肝機能障害患者における薬物動態を評価する

【実施計画】

実施国：米国

実施期間：2022年7月～2022年11月

目標症例数：肝機能正常健康成人、軽度肝機能障害患者及び中等度肝機能障害患者；各8例

実施方法：オープンラベル、非ランダム化、並行群間比較試験

観察期間：本剤の投与開始から21日間

報告書作成予定：2023年6月

【添付文書からの抜粋】2022年11月作成版

9.特定の背景を有する患者に関する注意

(略)

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.3.1 肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.3、10.2 参照]

9.3.2 重度の肝機能障害患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）

投与は推奨されない。本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。

9.3.3 中等度の肝機能障害患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験を実施中です。

市販直後調査において、中等度の肝機能障害のある患者へ本剤を投与した症例が7例集積されました。現時点で副作用等は発現していません。

XCV-F-501 (F1)

令和5年2月作成

緊急承認された医薬品（ゾコーバ錠）に係る対応について

1. 経緯

- 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下「法」という。）第68条の10の規定に基づく医薬品の副作用報告の状況等については、法第68条の12の規定に基づき、定期的に医薬品等安全対策部会（以下「部会」という。）へ報告を行っている¹。
- 特例承認医薬品では、市販直後調査における副作用の集積状況について、製造販売業者のHPにおいて定期的に最新の状況が公表されているとともに、医薬安全対策課及び医薬品医療機器総合機構においても内容を確認している。
- 緊急承認された医薬品等の市販後安全対策については、「緊急時の薬事承認の在り方等に関するとりまとめ」（令和3年12月27日厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会）において、以下の対応を行うこととされている。
 - ① 緊急承認された医薬品、医療機器等の特性に応じたリスク管理計画等において、安全性監視計画等を設定し、リスク最小化計画を設定²
 - ② 高頻度な審議会の開催等により、専門家の評価も踏まえつつ、安全対策を実施
 - ③ これまでの個別事例の因果関係評価に基づいた安全対策に加え、リアルワールドデータの活用や、集積する事例を統計的に解析した上での安全対策の実施
- 今般、新型コロナウイルス感染症治療薬であるゾコーバ錠（塩野義製薬（株））が11月22日付けで緊急承認された（参照：参考資料1（添付文書））。

2. 医薬品等安全対策部会/安全対策調査会における対応（案）

1) 安全対策調査会における評価

- 緊急承認された医薬品については、高頻度に専門家の評価を行い、必要に応じて安全対策措置を講ずることとしていることから、ゾコーバ錠については、安全対策調査会において、月1回を目途として副作用の集積状況も踏まえ当面の間、必要に応じて感染症の専門家を参考人として招き、副作用等報告の状況を確認することとはど

¹ 製造販売業者及び医薬関係者からの副作用報告について、それぞれの総数及び成分毎の副作用名別の件数一覧。（ただし、医薬関係者からの副作用報告については医薬品医療機器総合機構調査のみ。4カ月毎）

副作用報告の公表数。うち、死亡症例について、専門家の因果関係評価結果別の総数及び成分毎の件数一覧。（年度毎）

² ゾコーバ錠のリスク管理計画：https://www.pmda.go.jp/RMP/www/340018/4b3e4906-cdee-496f-8229-d3516f9b636a/340018_62500B8F1020_002RMP.pdf

うか。(資料構成(案)は別紙1のとおり。)

2) リアルワールドデータの活用について

- 緊急承認された医薬品については、MID-NET を用いた解析のうち、医薬品の安全性に関するシグナルの有無について迅速に解析結果を得ることを目的とした「早期安全性シグナルモニタリング」(参照:参考資料2)を実施し、その解析データを安全性の評価に用いることとしてはどうか。
- 解析データの解釈に当たっては一定の症例数が集まることが必要であることから、ゾコーバ錠については、活用できるデータが集まることが想定される令和5年度第1回目の部会に解析結果を報告する(ただし、特に留意すべきシグナルが検出された際には速やかに直近の部会等に諮る) こととしてはどうか。

<参考>

- 市販後調査結果の公表先(製造販売業者のHP)
 - ・ロナプリーブ注射液セット:
https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/ron/div/survey/doc/ron_report.pdf
 - ・ゼビュディ点滴静注液:
https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/ja_JP/products-info/xevudy/xevudy-pms_final.pdf
 - ・ラゲブリオカプセル:
<https://www.msconnect.jp/wp-content/uploads/sites/5/2022/04/lagevrio-list-side-effects.pdf>
 - ・パキロビッドパック:
https://www.covid19oralrx-hcp.jp/files/EPV68M045A_%E5%B8%82%E8%B2%A9%E7%9B%B4%E5%BE%8C%E8%AA%BF%E6%9F%BB-%E7%B5%90%E6%9E%9C%E3%81%AE%E3%81%8A%E7%9F%A5%E3%82%89%E3%81%9B-%E6%A7%98%E5%BC%8F4-2-230202.pdf
 - ・エバシールド筋注セット(中間報告):
<https://med2.astrazeneca.co.jp/safety/download/EVU06.pdf>
- ゾコーバ錠の審査報告書:
https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220719001/340018000_30400AMX00205000_A100_4.pdf
- 新型コロナウイルス感染症における経口抗ウイルス薬ゾコーバ錠 125mg の医療機関及び薬局への配分について(令和4年11月22日付け新型コロナウイルス感染症対策推進本部、医薬・生活衛生局総務課事務連絡):
<https://www.mhlw.go.jp/content/001039354.pdf>
- 新型コロナウイルス感染症における経口抗ウイルス薬(ゾコーバ錠 125mg)の使用にあたっての注意喚起について(令和5年1月20日付け新型コロナウイルス感染症対策推進本部事務連絡):
<https://www.mhlw.go.jp/content/001041553.pdf>

●資料構成（案）

1) 製造販売業者からの副作用報告の状況について

- ・ 集計結果（副作用名別）
- ・ 報告症例一覧

2) 医薬関係者からの副作用報告の状況について

- ・ 集計結果（副作用名別）

3) 製造販売業者による公表情報

- ・ 非重篤（法に基づく 15/30 日報告対象外）の副作用発生状況
- ・ 妊娠中の曝露状況（リスク管理計画（RMP）の重要な潜在的リスクとして催奇形性）
- ・ 中等度以上の肝機能障害患者での安全性（リスク管理計画（RMP）の重要な不足情報）

貯法：室温保存
有効期間：2年

抗 SARS-CoV-2 剤
エンシトレルビル フマル酸錠
劇薬、処方箋医薬品^注

承認番号 30400AMX00205000
販売開始 2022年11月

ゾコーバ[®]錠 125mg

XOCOVA[®] Tablets

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



注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）




- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 次の薬剤を投与中の患者：ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、ペプリジル塩酸塩水和物、チカグレロル、エブレノン、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、シンバスタチン、トリアゾラム、アナモレリン塩酸塩、イバプラジン塩酸塩、ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〕、イブルチニブ、プロナンセリン、ルラシドン塩酸塩、アゼルニジピン、アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシソミル、スポレキサント、タダラフィル（アドシルカ）、バルデナフィル塩酸塩水和物、ロミタピドメシル酸塩、リファブチン、フィネレノン、リバーロキサパン、リオシグアト、アパルタミド、カルバマゼピン、エンザルタミド、ミトタン、フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [10.1 参照]
- 2.3 腎機能又は肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者 [9.2.1、9.3.1、10.2 参照]
- 2.4 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	ゾコーバ錠 125mg
有効成分	1錠中 エンシトレルビル フマル酸 152.3mg (エンシトレルビルとして 125mg)
添加剤	D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	ゾコーバ錠 125mg		
性状・剤形	白色～淡黄白色の円形の素錠である。		
外形	 表面	 裏面	 側面
大きさ	直径 約 9.0mm 厚さ 約 4.9mm		
質量	約 346mg		
識別コード	Ⓣ 711 : 125		

4. 効能・効果

SARS-CoV-2 による感染症

5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1 本剤の投与対象については最新のガイドラインを参考にすること。
- 5.2 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。[17.1.1 参照]
- 5.3 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検討されていない。

6. 用法・用量

通常、12歳以上の小児及び成人にはエンシトレルビルとして1日目は375mgを、2日目から5日目は125mgを1日1回経口投与する。

7. 用法・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。本剤の有効性は症状発現から3日目までに投与開始された患者において推定された。[17.1.1 参照]

8. 重要な基本的注意

本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服薬中のすべての薬剤を確認すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に相談するよう患者に指導すること。[10.、16.7.1、16.7.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.2.1 腎機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.3、10.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.3.1 肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.3、10.2 参照]

9.3.2 重度の肝機能障害患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）

投与は推奨されない。本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。

9.3.3 中等度の肝機能障害患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

ゾコーバ錠 (2)

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。[2.4、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。
ウサギにおいて、臨床曝露量の 5.0 倍相当以上で胎児に催奇形性が認められるとともに、臨床曝露量の 5.0 倍に相当する用量で流産が、臨床曝露量の 7.4 倍に相当する用量で胚・胎児生存率の低下が認められている。[2.4、9.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。
ラットにおいて、乳汁への移行が認められるとともに、母動物に毒性が認められた用量（臨床曝露量の 6.6 倍相当）で出生児の生後 4 日生存率低下及び発育遅延が認められている。

9.7 小児等

12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は CYP3A の基質であり、強い CYP3A 阻害作用を有する。また、P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用を有する。他の薬剤との相互作用はすべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないため、他剤による治療中に新たに本剤を併用したり、本剤による治療中に新たに他の薬剤を併用する場合には、用量に留意して慎重に投与すること。[8.、16.7.1、16.7.2 参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド (オーラップ) キニジン硫酸塩水和物 ペブリジル塩酸塩水和物 (ペブリコール) [2.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT 延長が発現するおそれがある。	本剤の CYP3A に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
チカグレロル (プリリント) [2.2 参照]	チカグレロルの血中濃度上昇により、血小板凝集抑制作用が増強するおそれがある。	
エプレレノン (セララ) [2.2 参照]	エプレレノンの血中濃度上昇により、血清カリウム値の上昇を誘発するおそれがある。	
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン (クリアミン) エルゴメトリンマレイン酸塩 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 (バルタン M) ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 [2.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度上昇により、血管攣縮等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	
シンバスタチン (リポバス) [2.2 参照]	シンバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症が発現するおそれがある。	
トリアゾラム (ハルシオン) [2.2 参照]	トリアゾラムの血中濃度上昇により、過度の鎮静や呼吸抑制が発現するおそれがある。	
アナモレリン塩酸塩 (エドルミズ) [2.2 参照]	アナモレリン塩酸塩の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強するおそれがある。	
イバプラジン塩酸塩 (コララン) [2.2 参照]	過度の徐脈があらわれることがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〕 (ベネクレクスタ) [2.2 参照]	ベネトクラクスの血中濃度が上昇し、腫瘍崩壊症候群の発現が増強するおそれがある。	本剤の CYP3A に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
イブルチニブ (イムブルピカ) [2.2 参照]	イブルチニブの血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強するおそれがある。	
プロナンセリン (ロナセン) ルラシドン塩酸塩 (ラツォダ) [2.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度上昇により、作用を増強するおそれがある。	
アゼルニジピン (カルブロック) アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシミル (レザルタス配合錠) [2.2 参照]	アゼルニジピンの作用を増強するおそれがある。	
スボレキサント (ベルソムラ) [2.2 参照]	スボレキサントの血中濃度上昇により、作用を著しく増強するおそれがある。	
タダラフィル (アドシルカ) バルデナフィル塩酸塩水和物 (レビトラ) [2.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	
ロミタピドメシル酸塩 (ジャクスタピッド) [2.2 参照]	ロミタピドメシル酸塩の血中濃度を著しく上昇させるおそれがある。	
リファブチン (ミコブティン) [2.2 参照]	リファブチンの血中濃度上昇により、作用を増強するおそれがある。	
フィネレノン (ケレンディア) [2.2 参照]	フィネレノンの血中濃度を著しく上昇させるおそれがある。	
リバーロキサバン (イグザレルト) [2.2 参照]	リバーロキサバンの血中濃度上昇により、抗凝固作用が増強し、出血の危険性が増大するおそれがある。	本剤の CYP3A 及び P-gp 阻害作用により、リバーロキサバンのクリアランスが低下することが考えられる。
リオシグアト (アデムパス) [2.2 参照]	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある。ケトコナゾールとの併用によりリオシグアトの血中濃度が上昇し、クリアランスが低下したとの報告がある。	本剤の CYP3A 及び P-gp/BCRP 阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。
アバルタミド (アーリーダ) カルバマゼピン (テグレトール) [2.2 参照]	本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。また、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。また、本剤の CYP3A に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝を阻害する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エンザルタミド (イクスタンジ) ミトタン (オベプリム) フェントイン (ヒダントール、アレ ピアチン) ホスフェニトインナトリ ウム水和物 (ホストイン) リファンピシン (リファジン) セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セン ト・ジョーンズ・ワー ト) 含有食品 [2.2 参照]	本剤の血中濃度が減少し、 作用が減弱するおそれがあ る。	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用に より、本剤の代謝 が促進される。

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ステロイド剤 ブデソニド、シクレソ ニド、デキサメタゾ ン、メチルプレドニゾ ロン [16.7.2 参照]	これらの薬剤の血中濃 度を上昇させ、これら の薬剤の副作用が発現 しやすくなるおそれ がある。	本剤の CYP3A に対する 阻害作用により、これ らの薬剤の代謝が阻害 される。
オピオイド系鎮痛剤 フェンタニル、フェ ンタニルクエン酸塩、オ キシコドン塩酸塩水和 物、メサドン塩酸塩		
免疫抑制剤 シクロスポリン、タク ロリムス水和物		
抗悪性腫瘍剤 ドセタキセル、エベロ リムス、テムシロリム ス、ゲフィチニブ、ダ サチニブ水和物、エル ロチニブ塩酸塩、ラパ チニブトシル酸塩水和 物、ボルテゾミブ、イ マチニブメシル酸塩、 スニチニブリンゴ酸 塩、ボスチニブ水和 物、カバジタキセル、 クリゾチニブ、シロリ ムス、パノピノスタッ ト乳酸塩、ボナチニブ 塩酸塩、ルキソリチニ ブリン酸塩、アキシチ ニブ、ニロチニブ塩酸 塩水和物		
マラビロク アプレピタント ロベラミド塩酸塩 サルメテロールキシナホ 酸塩 シナカルセト塩酸塩 アルプラゾラム ゾピクロン トルテロジン酒石酸塩 オキシブチニン塩酸塩 グアンファシン塩酸塩 ジエノゲスト		
アトルバスタチンカルシ ウム水和物	アトルバスタチンの血 中濃度を上昇させ、横 紋筋融解症やミオパ チーが発現するおそれ がある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ミダゾラム [16.7.2 参照]	ミダゾラムの血中濃度 上昇により、過度の鎮 静や呼吸抑制が発現す るおそれがある。	本剤の CYP3A に対する 阻害作用により、これ らの薬剤の代謝が阻害 される。
ブプレノルフィン塩酸塩 エレトリプタン臭化水素 酸塩	これらの薬剤の血中濃 度を上昇させ、これら の薬剤の作用を増強す るおそれがある。	
カルシウム拮抗剤 ニフェジピン、フェロ ジピン、ベラパミル塩 酸塩		
抗精神病剤 ハロペリドール、アリ ピプラゾール、クエチ アピンフマル酸塩		
抗凝固剤 ワルファリンカリウ ム、アピキサバン		
ジソピラミド シロスタゾール		
ピンカアルカロイド系抗 悪性腫瘍剤 ピンクリスチン硫酸 塩、ピンプラスチン硫 酸塩	これらの薬剤の血中濃 度を上昇させ、筋神経 系の副作用を増強する おそれがある。	
ベネトクラクス [再発又 は難治性の慢性リンパ性 白血病 (小リンパ球性リ ンパ腫を含む) の維持投 与期、急性骨髄性白血 病]	ベネトクラクスの副作 用が増強されるおそれ があるので、ベネトク ラクスを減量すると ともに、患者の状態を慎 重に観察し、副作用の 発現に十分注意するこ と。	
PDE5 阻害剤 シルデナフィルクエン 酸塩、タダラフィル (シアリス、ザルティ ア)	これらの薬剤の血中濃 度を上昇させるおそれ がある。	
コルヒチン [2.3、9.2.1、9.3.1 参 照]	コルヒチンの血中濃度 上昇により、作用が増 強されるおそれがある。	
イトラコナゾール	イトラコナゾールの血 中濃度を上昇させるお それがある。	本剤とイトラコナゾ ールの CYP3A 阻害作用に より、相互に代謝が阻 害される。
イリノテカン塩酸塩水和 物	イリノテカンの活性代 謝物の血中濃度を上昇 させるおそれがある。	本剤の CYP3A 阻害作用 により、イリノテカンの 活性代謝物の無毒化 が阻害されることが考 えられる。
ダビガトランエテキシ ラートメタンシルホン酸 塩	ダビガトランの血中濃 度を上昇させ、抗凝固 作用を増強するおそれ がある。	本剤の P-gp 阻害作用 により、これらの薬剤 の排出を遅延させる。
ジゴキシン [16.7.2 参照]	本剤との併用により、 ジゴキシンの血中濃度 の上昇が認められてお り、ジゴキシンの作用 を増強するおそれ がある。	
ロスバスタチンカルシウ ム [16.7.2 参照]	本剤との併用により、 ロスバスタチンの血中 濃度の上昇が認められ ている。	本剤の BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用 により、ロスバスタチ ンのクリアランスが低 下する。

ゾコーバ錠 (4)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボセンタン水和物	本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。また、ボセンタン水和物の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	ボセンタン水和物のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。また、本剤のCYP3Aに対する阻害作用により、ボセンタン水和物の代謝が阻害される。
中程度のCYP3A誘導剤 エファピレンツ、エトラピリン、フェノバルピタール、プリミドン等	本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度を上昇させ、中毒症状（口内炎、汎血球減少）が発現するおそれがある。	<i>in vitro</i> 試験より本剤はOAT3阻害作用を有することが示唆されており、メトトレキサートの尿中排出を遅延させるおそれがある。

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症			発疹	そう痒
消化器			悪心、嘔吐、下痢、腹部不快感	
精神神経系			頭痛	
代謝			脂質異常症	
その他	HDLコレステロール低下 (16.6%)	トリグリセリド上昇、ビリルビン上昇、血中コレステロール低下	血清鉄上昇	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

カニクイザルに本薬を2又は4週間反復経口投与した毒性試験において、臨床曝露量の8倍相当以上で、肝臓門脈、胆嚢、肺/気管支等に単核細胞主体の炎症性細胞浸潤が認められている¹⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人女性8例に本剤を5日間空腹時反復経口投与した（エンシトレルビルとして1日目は375mg、2日目から5日目は125mg）ときの血漿中濃度推移を図16-1に、薬物動態パラメータ²⁾を表16-1に示す。

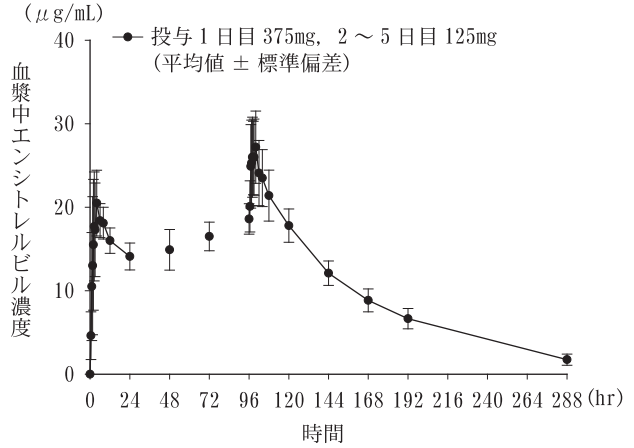


図16-1 反復投与時の平均血漿中濃度推移（健康成人）

表16-1 反復投与時の薬物動態パラメータ

投与日	例数	Cmax ^{※1} (μg/mL)	Tmax ^{※2} (hr)	AUC _{0-∞} ^{※1} (μg・hr/mL)	T _{1/2} ^{※1} (hr)
1日目	8	22.3 (14.8)	2.50 (1.50, 8.00)	372.9 (12.0)	-
5日目	7	28.1 (15.6)	2.00 (1.00, 8.00)	518.3 (13.0)	51.4 (19.0)

※1：幾何平均値 (%変動係数)
 ※2：中央値 (最小値、最大値)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人14例に本剤（エンシトレルビルとして375mg）を空腹時又は高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与^注したときの薬物動態パラメータ³⁾を表16-2に示す。

表16-2 375mg単回投与時^注の薬物動態パラメータ

食事条件	例数	Cmax ^{※1} (μg/mL)	Tmax ^{※2} (hr)	AUC _{0-∞} ^{※1} (μg・hr/mL)
空腹時	13	21.4 (23.5)	2.50 (1.50, 4.00)	1236 (23.2)
食後 ^{※3}	14	20.0 (16.4)	6.00 (1.50, 16.00)	1538 (15.8)

※1：幾何平均値 (%変動係数)
 ※2：中央値 (最小値、最大値)
 ※3：高脂肪・高カロリー食

16.3 分布

エンシトレルビルのヒト血清蛋白結合率は、97.7~98.7%であった⁴⁾ (*in vitro*)。

16.4 代謝

健康成人にエンシトレルビル フマル酸（懸濁剤）を単回経口投与^注したとき、血漿中では主に未変化のエンシトレルビルが検出され、代謝物としてエンシトレルビルのクロル付加体が検出された。尿中では主に未変化のエンシトレルビルが検出され、代謝物としてエンシトレルビルのトリアゾール脱メチル体が検出された⁵⁾。

また、*in vitro* 代謝試験の結果、尿中の代謝物であるエンシトレルビルのトリアゾール脱メチル体は、CYP3Aを含む複数のCYP分子種により生成されると推定された⁶⁾。

16.5 排泄

健康成人男性20例にエンシトレルビル フマル酸（懸濁剤）をエンシトレルビルとして250~1000mgで空腹時単回経口投与^注したときの、投与後144時間までの尿中排泄率は16.0~21.8%であった⁵⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro* 試験

エンシトレルビルはCYP3Aを時間依存的に阻害し、CYP2B6及びCYP3Aを誘導する。

また、エンシトレルビルはP糖蛋白質（P-gp）及び乳がん耐性蛋

白質 (BCRP) の基質であり、P-gp、BCRP、有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポーター (OAT) 3 及び有機カチオントランスポーター (OCT) 1 を阻害する⁷⁾。[8.、10. 参照]

16. 7. 2 臨床試験

健康成人を対象に薬物相互作用を評価した。併用薬の薬物動態に及ぼすエンシトレルピルの影響を表 16-3 に示す⁸⁾。[8.、10.、10. 2 参照]

表 16-3 併用薬の薬物動態に及ぼすエンシトレルピルの影響

併用薬	用法・用量			例数	併用薬の単独投与時に対する比 ^{※1}	
	本薬	併用薬	評価日		Cmax	AUC _{0-inf}
ミダゾラム (CYP3A 基質)	1 日目 375mg、 2~5 日目 125mg (本剤)	2mg 単回	本薬投与 5 日目	14	2.80 (2.38, 3.30)	6.77 (6.16, 7.44)
デキサメタゾン (合成副腎皮質ホルモン製剤)	1 日目 750mg、 2~5 日目 250mg (錠剤) ^{※2, 注}	1mg 単回	本薬投与 5 日目	14	1.47 (1.30, 1.67)	3.47 (3.23, 3.72) ※3, ※4
			本薬最終投与から 5 日目	14	1.24 (1.09, 1.40)	2.38 (2.23, 2.54) ※4
			本薬最終投与から 10 日目	14	1.17 (1.04, 1.33)	1.58 (1.47, 1.70) ※3, ※4
プレドニゾン (合成副腎皮質ホルモン製剤)	250mg (錠剤) ^{※2, 注}	10mg 単回	本薬投与 5 日目	14	1.11 (1.00, 1.24)	1.25 (1.22, 1.28)
			本薬最終投与から 5 日目	14	1.10 (0.99, 1.22)	1.12 (1.10, 1.15)
			本薬最終投与から 10 日目	14	0.99 (0.89, 1.10)	1.04 (1.01, 1.07)
ジゴキシシン (P-gp 基質)	0.25mg 単回	本薬投与 1 日目	14	2.17 (1.72, 2.73)	1.31 (1.13, 1.52) ※3, ※4	
ロスバスタチン (BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 基質)	500mg 単回 (本剤) ^注	2.5mg 単回	本薬投与 1 日目	14	1.97 (1.73, 2.25)	1.65 (1.47, 1.84)
メトホルミン (OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2 基質)	500mg (塩酸塩として) 単回	本薬投与 1 日目	14	1.03 (0.91, 1.16)	1.02 (0.94, 1.11)	

※1：幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)
 ※2：250mg 錠
 ※3：併用時 11 例
 ※4：非併用時 13 例

注) 本薬の承認された剤形は 125mg 錠であり、用法・用量は「通常、12 歳以上の小児及び成人にはエンシトレルピルとして 1 日目は 375mg を、2 日目から 5 日目は 125mg を 1 日 1 回経口投与する」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 [T1221 試験] 第Ⅲ相パート

12 歳以上 70 歳未満 (18 歳未満は体重 40kg 以上に限る) の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象に、1 日目は本剤 375mg を、2 日目から 5 日目は本剤 125mg を 1 日 1 回経口投与したときの、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的としてプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。主要評価項目は SARS-CoV-2 による感染症の 5 症状が回復するまでの時間 (※ 1) とした。

(※1) SARS-CoV-2 による感染症の 5 症状 [①倦怠感又は疲労感、②熱っぽさ又は発熱、③鼻水又は鼻づまり、④喉の痛み、⑤咳] の各症状を被験者本人が 4 段階 (0：なし、1：

軽度、2：中等度、3：重度) で評価し、回復の定義は 5 症状のすべてが以下の状態を少なくとも 24 時間持続した場合とされた。

- ・ SARS-CoV-2 による感染症の発症前から存在した既存症状で、ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していると被験者が判断した症状については、ベースライン時の重症度が重度のものは中等度以下、中等度のものは軽度以下、軽度のものは軽度以下へ重症度が改善又は維持した状態となること。
- ・ SARS-CoV-2 による感染症の発症前から存在した既存症状で、ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していないと被験者が判断した症状については、ベースライン時の重症度が重度のものは重度以下、中等度のものは中等度以下、軽度のものは軽度以下へ重症度が維持又は改善した状態となること。
- ・ 上記以外の症状 [SARS-CoV-2 による感染症の発症前には存在しておらず、ベースライン (投与前検査) 時点以降に発現した症状] については、なしの状態となること。

無作為化された 1215 例 (日本人 662 例) のうち、ベースラインの鼻咽頭ぬぐい検体を用いた定性 RT-PCR により陽性と判断され、さらに COVID-19 の症状発現から無作為化割付までの時間が 72 時間未満であった 690 例における、主要評価項目の結果は表 17-1 及び図 17-1 のとおりであった⁹⁾。

表 17-1 主要評価項目の結果

	本剤群	プラセボ群
例数 ^{a)}	336	321
回復数	254	233
SARS-CoV-2 による感染症の 5 症状が回復するまでの時間 (hr) の中央値	167.9	192.2
p 値 ^{b)}	0.0407	
ハザード比 [95%信頼区間] ^{c)}	1.14[0.95, 1.36]	

- a) 5 症状のベースラインのスコアがすべて 0 又は一部欠測した被験者は解析から除外された。
- b) 有意水準両側 5%、SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種の有無を層とする Peto-Prentice の層別一般化 Wilcoxon 検定。
- c) SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種の有無を層とした層別 Cox ハザードモデル。

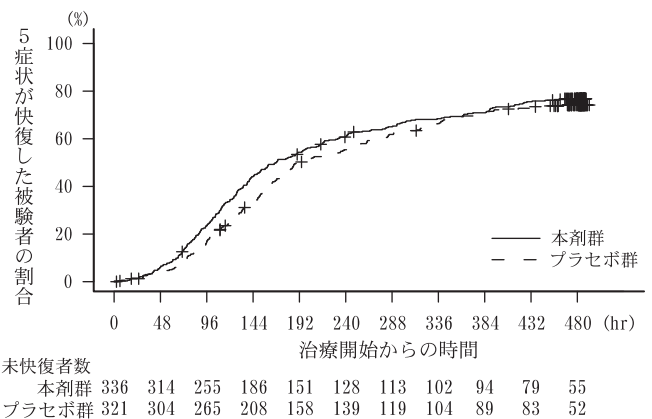


図 17-1 主要評価項目の結果のカプランマイヤー曲線
 なお、本試験の主な選択・除外基準は表 17-2 のとおりであった。
 [7. 参照]

表 17-2 主な選択・除外基準

選択基準	1. 12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上又は18歳以上70歳未満 2. SARS-CoV-2陽性（無作為化前120時間以内に採取された検体を用いたPCR検査等により確認） 3. SARS-CoV-2による感染症の症状（14症状 ^{a)} のうち1つ以上）発現が無作為化前120時間以内 4. 無作為化時点において、SARS-CoV-2による感染症の症状（12症状 ^{b)} のうち、中等度（スコア2） ^{c)} 以上の症状が1つ以上認められる。ただし、SARS-CoV-2による感染症の発症前から存在した症状である場合は、SARS-CoV-2による感染症により悪化したと被験者が判断した症状に限る 5. 治験薬投与開始～投与終了後少なくとも10日間避妊が可能な者 6. （女性のみ）妊婦ではなく、妊娠している可能性もない者
除外基準	1. SpO ₂ が93%以下（室内気） 2. 酸素投与を要する 3. 人工呼吸器を要する 4. 中等度以上（CTCAE第5.0版Grade 2以上）の肝疾患の現病歴又は慢性病歴を有する 5. 中等度以上（CTCAE第5.0版Grade 2以上）の腎疾患の現病歴又は慢性病歴を有する

- a) ①倦怠感又は疲労感、②筋肉痛又は体の痛み、③頭痛、④悪寒又は発汗、⑤熱っぽさ又は発熱、⑥鼻水又は鼻づまり、⑦喉の痛み、⑧咳、⑨息切れ（呼吸困難）、⑩吐き気、⑪嘔吐、⑫下痢、⑬味覚異常、⑭嗅覚異常
- b) ①倦怠感（疲労感）、②筋肉痛又は体の痛み、③頭痛、④悪寒又は発汗、⑤熱っぽさ又は発熱、⑥鼻水又は鼻づまり、⑦喉の痛み、⑧咳、⑨息切れ（呼吸困難）、⑩吐き気、⑪嘔吐、⑫下痢
- c) 症状のスコアを被験者本人が4段階（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）で評価

副作用発現頻度は、24.5%（148/604例）であり、主な副作用は、高比重リポ蛋白減少18.4%（111/604例）であった⁹⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エンシトレルビルはSARS-CoV-2 3CLプロテアーゼを阻害し、ポリタンパク質の切断を阻止することで、ウイルスの複製を抑制する¹⁰⁾。

18.2 薬理作用

18.2.1 *In vitro* ウイルス増殖抑制効果

エンシトレルビルは細胞培養系を用いた試験において、SARS-CoV-2臨床分離株〔従来株（A系統）、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）、theta株（P.3系統）、lambda株（C.37系統）、mu株（B.1.621系統）及びomicron株（B.1.1.529/BA.1、BA.1.1、BA.2、BA.2.75、BA.4、BA.5及びXE系統）〕に対して抗ウイルス活性を示し、50%有効濃度（EC₅₀値）は、VeroE6/TMPRSS2細胞で0.22～0.52μmol/L、HEK293T/ACE2-TMPRSS2細胞で0.026～0.064μmol/Lであった。初代ヒト鼻腔由来細胞のヒト気道上皮3次元器官培養モデルを用いた細胞培養系において、SARS-CoV-2臨床分離株〔delta株（B.1.617.2系統）〕に対するEC₉₀は0.117μmol/Lであった¹¹⁾。

18.2.2 *In vivo* 抗ウイルス作用

SARS-CoV-2臨床分離株を接種した感染マウスにおいて、エンシトレルビルは、ウイルス接種直後からの投与及びウイルス接種24時間後からの投与のいずれの場合でも、肺組織内ウイルス力価を用量依存的に減少させた。また、SARS-CoV-2マウス馴化株を接種したマウス致死モデルにおいて、溶媒群と比較してエンシトレルビル群で生存率の改善、生存期間の延長及び体重減少の抑制が認められた¹²⁾。

18.3 耐性

18.3.1 臨床試験

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221試験）第Ⅱa相パートにおいて、ベースライン前後の塩基配列解析が可能であった本薬群の被験者34例のうち、10例で本薬投与後にSARS-CoV-2 3CLプロテアーゼ領域にアミノ酸変異が認められた。そのうち、4例で1種のアミノ酸変異（A234S、L87F、H246Y、T198I：各1例）が認められ、6

例で本薬投与前に認められたアミノ酸残基とアミノ酸変異の混在（A94A/V、L272L/P、T45T/S、M130M/V、K100K/StopとM130M/I、D263D/E：各1例）が認められた。

18.3.2 非臨床試験

SARS-CoV-2臨床分離株を用いた*in vitro*耐性発現試験において、4代継代した結果、SARS-CoV-2 3CLプロテアーゼ領域に単一のアミノ酸変異（D48G、M49L、P52S及びS144A）及び複数のアミノ酸変異（M49L/S144A）を有する株が認められた¹³⁾。D48G、M49L、P52S又はS144Aを導入した組換えSARS-CoV-2は、エンシトレルビルに対して3.7～17倍の感受性低下を示し、M49L/S144Aを導入した組換えSARS-CoV-2は、エンシトレルビルに対して100倍の感受性低下を示した¹⁴⁾。国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221試験）第Ⅱa相パートにおいて認められたアミノ酸変異であるA234S、L87F、H246Y、又はT198Iを導入した組換えSARS-CoV-2は、エンシトレルビルに対して感受性変化を示さなかった¹⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エンシトレルビル フマル酸

(Ensitrelevir Fumaric Acid) (JAN)

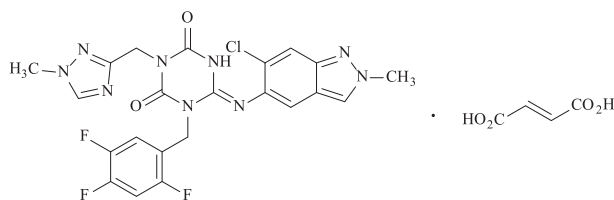
化学名：(6*E*)-6-[(6-Chloro-2-methyl-2*H*-indazol-5-yl)imino]-3-[(1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-1-[(2,4,5-trifluorophenyl)methyl]-1,3,5-triazinane-2,4-dione monofumaric acid

分子式：C₂₂H₁₇ClF₃N₉O₂・C₄H₄O₄

分子量：647.95

性状：白色の粉末である。

化学構造式：



融点：245.2°C

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請すること。
- 21.3 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221試験）の第Ⅲ相パートから適切に有効性が確認された試験成績を取りまとめ速やかに提出すること。

22. 包装

28錠 [14錠 (PTP) ×2]

23. 主要文献

[文献請求番号]

- 1) 社内資料：エンシトレルビルのラット及びサルの反復投与毒性試験（2022/11/22承認、申請資料概要2.6.6.3）〔202200224〕
- 2) 社内資料：エンシトレルビルの健康成人対象第Ⅰ相試験（薬物動態・安全性）（2022/11/22承認、申請資料概要2.5.3.1.1）〔202200225〕
- 3) 社内資料：エンシトレルビルの健康成人対象第Ⅰ相試験（食事の影響）（2022/11/22承認、申請資料概要2.5.2.3）〔202200226〕
- 4) 社内資料：[¹⁴C]-エンシトレルビルの*in vitro*血清中タンパク結合試験（2022/11/22承認、申請資料概要2.6.4.4.1.1）〔202200227〕
- 5) 社内資料：エンシトレルビルの健康成人対象第Ⅰ相試験（単回

- 投与パート) の代謝物検索 (2022/11/22 承認、申請資料概要 2.5.3.1.2.3) [202200228]
- 6) 社内資料：エンシトレルビルの代謝酵素同定試験 (2022/11/22 承認、申請資料概要 2.6.4.5.1.2) [202200229]
- 7) 社内資料：エンシトレルビルの代謝酵素又はトランスポーターを介した薬物相互作用に関する試験 (2022/11/22 承認、申請資料概要 2.6.4.5.4、2.6.4.7) [202200230]
- 8) 社内資料：エンシトレルビルの健康成人対象第 I 相試験 (薬物相互作用パート・ミダゾラム薬物相互作用パート)・エンシトレルビルの薬物相互作用試験 (2022/11/22 承認、申請資料概要 2.5.3.3.1.1) [202200231]
- 9) 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染者対象第 II/III 相試験 (Phase 3 Part) (2022/11/22 承認、申請資料概要 2.5.4.2、2.5.5.2) [202200309]
- 10) 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ活性に対する阻害試験 (2022/11/22 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.1) [202200234]
- 11) 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染細胞における抗ウイルス活性試験 (2022/11/22 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.2) [202200235]
- 12) 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおける *in vivo* 薬理作用に関する試験 (2022/11/22 承認、申請資料概要 2.6.2.2.2) [202200236]
- 13) 社内資料：エンシトレルビルに対する SARS-CoV-2 耐性分離試験 (2022/11/22 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.4) [202200237]
- 14) 社内資料：エンシトレルビルに対するリバースジェネティクス由来 SARS-CoV-2 変異体の薬剤感受性試験 1 (2022/11/22 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.6) [202200238]
- 15) 社内資料：エンシトレルビルに対するリバースジェネティクス由来 SARS-CoV-2 変異体の薬剤感受性試験 2 (2022/11/22 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.8) [202200311]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
<https://www.shionogi.co.jp/med/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

ゾコーバ[®]錠125mgに係る 医薬品リスク管理計画書

塩野義製薬株式会社

®：登録商標

ゾコーバ®錠 125mg に係る 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ゾコーバ錠125mg	有効成分	エンシトレルビル フマル酸
製造販売業者	塩野義製薬株式会社	薬効分類	87625
提出年月日		令和5年1月25日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
なし	催奇形性	中等度以上の肝機能障害患者での安全性
1.2. 有効性に関する検討事項		
国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221試験）の第Ⅲ相パートでの有効性		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
一般使用成績調査
肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221試験）

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供
投与に際しての患者への説明と理解の実施（同意説明文書・患者ハンドブック）
医療従事者向け資材（ゾコーバ®錠125mg「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性」への投与に関するお願い）の作成と提供

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：塩野義製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	令和4年11月22日	薬効分類	87625
再審査期間	—	承認番号	30400AMX00205000
国際誕生日	令和4年11月22日		
販売名	ゾコーバ錠 125mg		
有効成分	エンシトレルビル フマル酸		
含量及び剤形	1錠中、エンシトレルビル フマル酸 152.3 mg（エンシトレルビルとして 125 mg）を含有する、白色～淡黄白色の円形の素錠		
用法及び用量	通常、12歳以上の小児及び成人にはエンシトレルビルとして1日目は375 mgを、2日目から5日目は125 mgを1日1回経口投与する。		
効能又は効果	SARS-CoV-2による感染症		
承認条件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請すること。 3. 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅲ相パートから適切に有効性が確認された試験成績を取りまとめ速やかに提出すること。 		
備考	本剤は2022年11月に医薬品医療機器等法第14条の2の2第1項に基づき緊急承認された。		

変更の履歴

前回提出日：令和4年11月22日

変更内容の概要：

1. 「医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧」の「実施状況」及び「報告書の作成予定日」の更新
2. 医療従事者向け資材（ゾコーバ®錠 125mg 「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性」への投与に関するお願い）及び患者向け資材（同意説明文書・患者ハンドブック）の変更

変更理由：

1. 活動販売開始済みであること、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の進捗状況の反映のため。
2. 各資材の「妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性」に関する注意の項の記載整備のため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク
なし

重要な潜在的リスク	
催奇形性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 生殖発生毒性試験において、ウサギでは、臨床曝露量の 5.0 倍相当以上で胎児に催奇形性が認められている。ラットでは、同様の異常は認められていない。 臨床試験において、妊娠中の女性への本剤の投与経験はない。 以上より、催奇形性を重要な潜在的リスクと設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 妊娠している女性に投与された場合、通常の医薬品安全性監視活動を介して、本剤の投与状況、妊婦、胎児及び出生児の詳細な情報を収集するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「2. 禁忌」、「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、患者向け資材及び医療従事者向け資材の作成及び提供を行う。 【選択理由】 催奇形性に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な不足情報	
中等度以上の肝機能障害患者での安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 中等度以上の肝機能障害患者での投与経験はなく、これらの患者に投与した際に本剤の血中濃度が上昇する可能性があり、それに伴い安全性上の懸念が生じる可能性は否定できないことから、中等度以上の肝機能障害患者での安全性を設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験を実施する。 <p>【選択理由】 上記医薬品安全性監視活動によって、肝機能障害を有する者の薬物動態を評価するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.3 肝機能障害患者」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。 <p>【選択理由】 肝機能障害を有する患者への投与に関する十分な情報がないこと、中等度以上の肝機能障害患者では本剤の血中濃度が上昇する可能性があることを医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

1.2 有効性に関する検討事項

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅲ相パートでの有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： これまでの臨床試験における本剤の有効性に関する情報は限られていることから、承認前から実施している国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の成績等に基づき有効性を検討する必要があるため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 本剤の有効性を検討するため、承認前から実施している SARS-CoV-2 感染者対象の国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験を継続して実施する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：発売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
一般使用成績調査	
	<p>【目的】 使用実態下における本剤が投与された患者の安全性を確認する。また、有効性についても副次的に情報を収集する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：2022年11月から2023年12月 目標症例数：3000例 実施方法：連続調査方式 観察期間：本剤の投与開始から28日間</p> <p>【実施計画の根拠】 発現割合が0.1%の副作用を95%以上の確率で少なくとも1件以上検出可能な例数として、目標症例数を3000例に設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 調査開始半年後又は評価可能な症例の調査票データが1000例収集された時点のいずれか早い時点：主として安全性情報について包括的な検討を実施し、医療機関へ中間報告を行う。 ・ 安全性定期報告時：主として安全性情報について包括的な検討を実施する。 ・ 調査終了時：本調査に登録されたすべての患者の観察期間が終了し、データを固定した段階で最終解析を実施する。得られた情報については早期に医療機関へ最終報告を行う。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験	
	<p>【安全性検討事項】 中等度以上の肝機能障害患者での安全性</p> <p>【目的】 肝機能障害患者における薬物動態を評価する</p> <p>【実施計画】 実施国：米国 実施期間：2022年7月～2022年11月</p>

<p>目標症例数：肝機能正常健康成人，軽度肝機能障害患者及び中等度肝機能障害患者；各 8 例 実施方法：オープンラベル，非ランダム化，並行群間比較試験 観察期間：本剤の投与開始から 21 日間</p> <p>【実施計画の根拠】 一般的に、薬物動態パラメーター算出の目標症例数を 6 例に設定するが、中止・脱落を考慮のうえ対象集団毎に 8 例に設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 試験総括報告書作成時：目標症例数の集積が完了し、データを固定した段階で最終解析を実施する。 <p>【当該有効性に関する調査・試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 追加のリスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）

承認前から実施している SARS-CoV-2 感染者対象の国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験を継続して実施する。

【目的】

- ・ 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者に本剤を 5 日間反復投与したときの COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間に基づく臨床症状改善効果をプラセボと比較する。
- ・ 無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者に本剤を 5 日間反復投与したときの発症又は症状悪化抑制効果をプラセボと比較する。

【実施計画】

実施期間：2022 年 1 月～2022 年 8 月

登録期間：2022 年 1 月～2022 年 7 月

目標症例数：軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者/ 1590 例、無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者/480 例

観察期間：本剤の投与開始から 28 日間

評価項目：軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者に対して COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間、無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者に対して COVID-19 症状が発症/悪化した被験者の割合を主要評価項目とした。また、主要な副次評価項目は、軽症/中等症及び無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者に対して Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量及び SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間とした。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 試験総括報告書作成時：目標症例数の集積が完了し、データを固定した段階で最終解析を実施する。

【当該有効性に関する調査・試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・ 新たな安全性及び有効性に関する検討事項に対する、追加の調査やリスク最小化策の策定要否について検討を行う。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内	
投与に際しての患者への説明と理解の実施（同意説明文書、患者ハンドブック）	
<p>【目的】 患者又は代諾者に対して、本剤に関する以下の事項について十分に説明し、同意を取得した後 に本剤を投与することを目的として情報提供する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の位置づけ、本剤の効果、服用方法、及び副作用を含む安全性情報 <p>【具体的な方法】 以下の資材を本剤専用の医療従事者向けホームページに掲載するとともに本剤納入医療機関に 提供し、資材の活用を依頼する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ゴコーバ®錠 125mg による治療に係る同意説明文書 ・ ゴコーバ®錠による治療を受ける患者さん・患者さんのご家族の方へ <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 報告の予定時期：国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験総括報告書作成時、安全性定期報告時 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験総括報告書作成時、安全性定期報告時に副作用の発現状況等を確認し、 リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項が認められた 場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。</p>	
医療従事者向け資材（ゴコーバ®錠 125mg 「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、 又は妊娠する可能性のある女性」への投与に関するお願い）の作成と提供	
<p>【安全性検討事項】 催奇形性</p> <p>【目的】 本剤の処方又は投薬を行う医療従事者に対して、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投 与しないよう注意喚起するとともに、問診時に妊娠可能な女性への本剤投与に際し考慮すべき 安全性に関する情報を患者と共に確認するチェックリストを提供し、適正使用を推進する。</p> <p>【具体的な方法】 以下の資材を本剤専用の医療従事者向けホームページに掲載するとともに本剤納入医療機関に 提供し、資材の活用を依頼する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ゴコーバ®錠 125mg 「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する 可能性のある女性」への投与に関するお願い <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 報告の予定時期：国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験総括報告書作成時、安全性定期報告時 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験総括報告書作成時、安全性定期報告時に妊婦へ投与されていないことを 確認し、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断された場合には、資材の改訂、配布方法 等の実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。</p>	

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始より 6 ヵ月後	実施中	市販直後調査 終了から 2 ヶ 月以内
一般使用成績調査	3000 例	・調査開始半年 後又は評価可 能な症例の調 査票データが 1000 例収集さ れた時点のい ずれか早い時 点 ・安全性定期報 告時 ・調査終了時	実施中	調査開始 1.5 年 後の安全性定 期報告書作成 時
肝機能障害を有する被 験者を対象とした臨床 薬理試験	肝機能正常健康成人, 軽度肝機能障害患者 及び中等度肝機能障害 患者：各 8 例	試験総括報告 書作成時	実施中	2023 年 6 月

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・ 試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (T1221 試験)	第Ⅲ相パート(軽症/中 等症の SARS-CoV-2 感 染者)：1590 例	試験総括報告 書作成時	終了	作成済(2022 年 12 月提出)
	第Ⅱb/Ⅲ相パート(無 症候/軽度症状のみ有 する SARS-CoV-2 感染 者)：480 例	試験総括報告 書作成時	実施中	2023 年 3 月

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始より6ヵ月後	<u>実施中</u>
投与に際しての患者への説明と理解の実施（同意説明文書、患者ハンドブック）	国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験総括報告書作成時、安全性定期報告時	<u>実施中</u>
医療従事者向け資材（ゾコーバ®錠125mg「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性」への投与に関するお願い）の作成と提供	国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験総括報告書作成時、安全性定期報告時	<u>実施中</u>

ゾコーバ®錠 125mg による治療に係る同意説明文書

2023年1月作成

1. ゾコーバ®錠 125mg (以下、本剤) について

本剤は、新型コロナウイルス感染症 (SARS-CoV-2 による感染症) の治療薬として緊急承認されました。

緊急承認とは、国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがある疾病のまん延その他の健康被害の拡大を防止するため緊急に使用されることが必要な医薬品であり、かつ、当該医薬品の使用以外に適切な方法がない場合に、厚生労働大臣が、専門家の意見を聞いた上で、通常の承認の要件を満たさない場合でも承認が可能となる制度です。

本剤は、本邦で緊急承認されたものであり、承認時において有効性及び安全性に係る情報は限られており、引き続き情報を収集中です。データが集積された後に、有効性及び安全性が改めて評価されます。

本剤による治療を受ける前に、担当の医師から、本剤の効果や服用方法、リスクについての説明を理解できるまで十分に受けてください。

● 本剤の効果について

本剤は、新型コロナウイルス感染症の治療薬です。

新型コロナウイルス感染症に対する有効性及び安全性を確認するための臨床試験が実施中であり、今後、本剤の有効性及び安全性に関する評価が変わる可能性があります。

● 本剤の服用方法について

- 本剤は1日1回5日間経口投与する薬剤です。
- 服用量は、1日目に1回3錠(375 mg)、2日目から5日目に1回1錠(125 mg)の合計7錠です。
- 食事の有無にかかわらず服用できます。
- 飲み忘れに気が付いた場合は、医師、薬剤師又は看護師に相談してください。決して2回分を1度に服用しないでください。
- 万が一、薬が残ってしまった場合でも絶対に他の人に譲らないでください。
 - ・ 症状が良くなった場合でも5日間飲み切ってください。
 - ・ 副作用等で中止する場合は医師、薬剤師又は看護師に相談してください。

● **本剤を服用する前に必ず担当の医師、薬剤師又は看護師に伝えること**

以下の項目に該当する患者さんは、本剤を服用できませんので、治療を行う前に、必ず担当の医師、薬剤師又は看護師にお知らせください。

- ▶ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ▶ 【併用できない薬】を服用中の患者
- ▶ 腎機能又は肝機能障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者
- ▶ 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

【併用できない薬】添付文書に記載されている薬効分類名とは異なる表現が含まれています。

薬効分類	薬剤名等
抗精神病薬	・ピモジド(オーラップ) ・ブロナンセリン (ロナセン) ・ルラシドン塩酸塩 (ラツータ)
抗不整脈薬	・キニジン硫酸塩水和物
頻脈性不整脈・ 狭心症治療薬	・ベプリジル塩酸塩水和物(ベプリコール)
抗血小板薬	・チカグレロル(ブリリント)
選択的アルドステロンブ ロッカー	・エプレレノン(セララ)
頭痛治療薬	・エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチ ピリン (クリアミン) ・ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩
子宮収縮薬	・エルゴメトリンマレイン酸塩 ・メチルエルゴメトリンマレイン酸塩(パルタン M)
高脂血症治療薬	・シンバスタチン(リポバス) ・ロミタピドメシル酸塩 (ジャクスタピッド)
睡眠導入薬	・トリアゾラム(ハルシオン)
グレリン様作用薬	・アナモレリン塩酸塩(エドルミズ)
HCN チャネル遮断薬	・イバブラジン塩酸塩(コララン)
抗悪性腫瘍薬	・ベネトクラクス 〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫 を含む) の用量漸増期〕 (ベネクレクスタ) ・イブルチニブ(イムブルビカ) ・アパルタミド (アーリーダ) ・エンザルタミド(イクスタンジ) ・ミトタン (オペプリム)
降圧薬	・アゼルニジピン(カルブロック) ・アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシソミル(レザルタス配 合錠)
不眠症治療薬	・スボレキサント (ベルソムラ)
肺高血圧症治療薬	・タダラフィル (アドシルカ)

	・リオシグアト（アデムパス）
勃起不全治療薬	・バルデナフィル塩酸塩水和物（レビトラ）
抗酸菌症治療薬	・リファブチン（ミコブチン）
非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬	・フィネレノン（ケレンディア）
選択的直接作用型第Xa因子阻害薬	・リバーロキサバン（イグザレルト）
抗てんかん薬	・カルバマゼピン（テグレートル） ・フェニトイン（ヒダントール、アレピアチン） ・ホスフェニトインナトリウム水和物（ホストイン）
抗結核薬	・リファンピシン（リファジン）
食品など	・セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品（ハーブティー、サプリメントなど）

※本剤は、その他に併用を注意すべき薬があります。他の薬を服用している場合や、新たに服用する場合は、必ず医師、薬剤師又は看護師に相談してください。

以下の項目に該当する患者さんは、本剤の服用に注意が必要となりますので、治療を行う前に、必ず担当の医師、薬剤師又は看護師に相談してください。

- ▶ 肝機能が低下している方
- ▶ 妊娠可能な女性
- ▶ 授乳中の女性又は授乳を予定している女性

● 女性の患者さんへの注意事項

本剤は、動物実験で、ウサギの胎児に催奇形性が認められており、妊娠中に服用することで、胎児奇形を起こす可能性があります。

また、本剤は、動物実験で、乳汁への移行が認められています。人での乳汁への移行はわかりませんが、授乳中に服用することで、乳児に影響を及ぼす可能性があります。

- ▶ 妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性は本剤を服用できません。前回の月経後に性交渉を行った場合は妊娠している可能性があります。現在、妊娠中又は妊娠している可能性がある場合には、申し出てください。なお、妊娠初期の妊婦では、妊娠検査で陰性を示す場合があります。
- ▶ 妊娠する可能性のある女性は、本剤を服用中及び最終服用後2週間以内に性交渉を行う場合は、パートナーと共に適切な避妊を行ってください。
- ▶ 本剤を服用中及び最終服用後2週間以内に妊娠した、あるいは妊娠していることがわかった場合には、直ちに医師、薬剤師又は看護師に相談してください。
- ▶ 本剤を服用中及び最終服用後2週間は授乳を避けることが望ましいです。

● 予想される副作用

本剤の安全性に関して得られている情報は限られていますが、これまでによくみられている副作用は、次のとおりです。

<ul style="list-style-type: none">● 発疹● そう痒● 悪心● 嘔吐● 下痢● 腹部不快感● 頭痛	<ul style="list-style-type: none">● 脂質異常症● HDL コレステロール低下● トリグリセリド上昇● ビリルビン上昇● 血中コレステロール低下● 血清鉄上昇
--	---

まだ知られていない副作用やリスクがあるかもしれません。これまでに報告されていない症状・疾患があらわれる可能性もありますので、異常を感じた場合には、担当の医師、薬剤師又は看護師にご相談ください。

2. 同意及び情報提供に関する特記事項

本剤は、説明を受けてその内容を理解・同意していただいた後に処方されます。本剤による治療は、自由意思によって決めることができます。本剤による治療を断っても、日常の治療や看護で不利益を被ることはありません。本剤を含まない他の適切な治療を受けることができます。

また、本剤による治療を受けることに同意した後に、考えが変わった場合には、いつでもこの同意を取り下げ（同意の撤回）、本剤による治療を中止することができます。その場合も、その他の治療において不利益を受けることはありません。同意を取り下げる場合には、担当の医師、薬剤師又は看護師にお知らせください。

本剤による治療を受けた際に、もし何らかの異常を感じた場合には担当の医師、薬剤師又は看護師にお知らせください。あなたからの情報は医師、薬剤師、看護師を通じて国や製薬企業（塩野義製薬株式会社）に提供され、有効性や安全性を評価するためのほか、適正使用の実態を把握するために使用されることがあります。

同意書

私又は代諾者は、担当医師から下記の事項について十分に説明を受け納得いたしました。
(同意される項目(□)にチェック(✓)を記入してください。本剤による治療について不明なこと、確認したいこと、相談したいことがある場合には、同意の有無にかかわらず、担当の医師に相談してください。)

記

□本剤について

- ・本剤が緊急承認制度により承認されたこと
- ・本剤の承認時点においては、本剤を用いた治療についてのデータは収集中であり、データが収集された後に有効性及び安全性が改めて評価される予定であること
- ・本剤の効果及び本剤の服用方法
- ・薬が残ってしまった場合でも他の人に譲らないこと
- ・本剤による治療を受ける前に確認すること(本剤を服用できない患者又は注意しなくてはいけない患者)に該当する場合、医師、薬剤師又は看護師に相談すること
- ・現在服用している薬剤(あるいは今後新たに服用を開始する薬剤)を医師、薬剤師又は看護師に伝え、確認を得ていること
- ・予想される副作用
- ・本剤に関して得られている情報は限られており、まだ知られていない副作用やリスクがあるかもしれないこと

□女性の場合は以下についても確認してください

- ・本剤は動物試験でウサギの胎児に催奇形性が認められており、妊娠中に服用することで、胎児奇形を起こす可能性があること
- ・妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性は本剤を服用できないこと
 - ◇ 現在、妊娠中又は妊娠している可能性がある場合には、申し出ること
 - ◇ 前回の月経後に性交渉を行った場合は妊娠している可能性があること
 - ◇ 妊娠初期の妊婦では、妊娠検査で陰性を示す場合があること
- ・本剤を服用中及び最終服用後2週間以内に性交渉を行う場合は、パートナーと共に適切な避妊を行うこと
- ・本剤を服用中及び最終服用後2週間は授乳を避けることが望ましいこと

□同意及び情報提供に関する特記事項

- ・本剤での治療を受けるかどうかは、自由意思で決めることができ、治療は断っても不利益になることはないこと
- ・同意した後いつでも同意を撤回できること、また、同意を撤回しても治療に不利益になることはないこと
- ・私の情報が、個人を特定できない状態で、医師、薬剤師、看護師を通じて国や製薬企業(塩野義製薬株式会社)に提供され、有効性及び安全性を評価するためや適正使用の実態を把握するために使用されることがあること

裏面の署名欄に署名をお願いいたします。

署名欄

(自ら・本人に代わり) ゾコーバ錠 125mg による治療を受けることに同意いたします。

患者：(自署又は代筆)

氏名 _____ 西暦 年 月 日

住所 _____

※患者本人の自署及び同意が困難な場合は、代諾者が患者本人の氏名を記入の上、代諾者の署名をお願いいたします。

代諾者：(自署) 本人との関係又は続柄 _____

氏名 _____ 西暦 年 月 日

住所 _____

※同意取得日時時点で患者本人が未成年の場合、患者本人の署名に加え、代諾者の署名をお願いいたします。

※「民法の一部を改正する法律」の2022年4月1日施行に伴い、成年年齢に達する基準は以下の通りになります。

2022年4月1日時点で18歳以上20歳未満の人：2022年4月1日で成年

2022年4月1日時点で18歳未満の人：18歳の誕生日で成年

- 患者又は代諾者の方は同意説明文書及び同意書の控えをお受け取りください。

担当医師記入欄

本剤について上記の患者又は代諾者に説明しました。

担当医師氏名：(自署)

氏名 _____ 西暦 年 月 日

医療機関名 _____ TEL _____

※本同意書は適切に保管する。

ゾコーバ[®]錠による治療を受ける 患者さん・患者さんのご家族の方へ

新型コロナウイルス感染症について

- 新型コロナウイルス感染症は、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)によって引き起こされる感染症であり、COVID-19とも呼ばれます。
- 発症時の主な症状として、発熱、呼吸器症状(咳、のどの痛みなど)、倦怠感、頭痛、消化器症状、鼻汁、味覚異常、嗅覚異常、関節痛、筋肉痛などがあります。新型コロナウイルスに感染した人は、軽症であった方、治癒する方も多いですが、重症化する方は、普通の風邪症状が出てから約5～7日程度で、症状が急速に悪化し、肺炎に至るとされています。
- また、新型コロナウイルスでは、発症の2日前から発症後7～10日間程度他の人に感染させる可能性があると考えられています。症状のある方の場合、発症日から7日間経過し、かつ、症状軽快から24時間経過している場合、8日目から療養解除が可能とされていますが、10日間感染リスクが残ることから、自身による検温、高齢者等重症化リスクのある方との接触や感染リスクの高い行動を控えていただく等、自主的な感染予防行動の徹底が必要とされています。
- 一般的に、ウイルスは流行していく中で少しずつ変異をおこし、ウイルスの性質が変化することがあります。新型コロナウイルスについても、変異によって感染の広がりやすさや、引き起こされる病気の重さが変わることもあれば、ワクチンや薬が効きにくくなることもあります。そのため、症状や療養期間などについては、最新の情報を必ずご確認ください。

ゾコーバ[®]錠の効果について

ゾコーバ[®]錠は、新型コロナウイルス感染症の治療薬として緊急承認^{*}されました。承認時において有効性及び安全性に係る情報は限られており、引き続き情報を収集中です。データが集積された後に、有効性及び安全性が改めて評価されます。

新型コロナウイルス感染症に対する有効性及び安全性を確認するための臨床試験が実施中であり、今後、ゾコーバ[®]錠の有効性及び安全性に関する評価が変わる可能性があります。

^{*}緊急承認とは、国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがある疾病のまん延その他の健康被害の拡大を防止するため緊急に使用されることが必要な医薬品であり、かつ、当該医薬品の使用以外に適当な方法がない場合に、厚生労働大臣が、専門家の意見を聞いた上で、通常の承認の要件を満たさない場合でも承認が可能となる制度です。

ゾコーバ[®]錠の服用をはじめるにあたって

以下の①～④に該当する場合は、ゾコーバ[®]錠を服用できません。

以下のいずれかに該当する方は、治療を行う前に、必ず担当の医師、薬剤師、又は看護師にお知らせください。

- ① 過去にゾコーバ[®]錠に含まれる成分で過敏症のあった方
- ② 以下に記載している【ゾコーバ[®]錠服用中は使用できない薬剤】に記載のある薬剤を服用されている方
- ③ 腎臓又は肝臓の機能が低下している方で、コルヒチンを服用中の方
- ④ 妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性

以下の⑤～⑧に該当する場合は、ゾコーバ[®]錠を服用の際に注意が必要です。

以下のいずれかに該当する方は、治療を行う前に、必ず担当の医師、薬剤師、又は看護師にお知らせください。

- ⑤ 肝機能が低下している方
- ⑥ 妊娠可能な女性
- ⑦ 授乳中の女性又は授乳を予定されている女性
- ⑧ 【ゾコーバ[®]錠服用中は使用できない薬剤】以外の薬を服用している方

【ゾコーバ[®]錠服用中は使用できない薬剤】

- 抗精神病薬：ピモジド(オーラップ)、プロナンセリン(ロナセン)、ルラシドン塩酸塩(ラツータ)
- 抗不整脈薬：キニジン硫酸塩水和物
- 頻脈性不整脈・狭心症治療薬：ヘプリジル塩酸塩水和物(ヘプリコール)
- 抗血小板薬：チカグレロル(プリリント)
- 選択的アルドステロンブロッカー：エプレレノン(セララ)
- 頭痛治療薬：エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン(クリアミン)、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩
- 子宮収縮薬：エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩(パルタンM)
- 高脂血症治療薬：シンバスタチン(リポバス)、ロミタビドメシル酸塩(ジャクスタビッド)
- 睡眠導入薬：トリアゾラム(ハルシオン)
- グレリン様作用薬：アナモレリン塩酸塩(エドルミズ)
- HCNチャネル遮断薬：イバプラジン塩酸塩(コララン)
- 抗悪性腫瘍薬：ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期〕(ベネクレクスタ)、イブルチニブ(イムブルピカ)、アパルタミド(アーリーダ)、エンザルタミド(イクスタンジ)、ミトタン(オバプリム)
- 降圧薬：アゼルニジピン(カルブロック)、アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシミル(レザルタス配合錠)
- 不眠症治療薬：スボレキサント(バルソムラ)
- 肺高血圧症治療薬：タダラフィル(アドシルカ)、リオシグアト(アデムパス)
- 勃起不全治療薬：バルデナフィル塩酸塩水和物(レビトラ)
- 抗酸菌症治療薬：リファブチン(ミコブチン)

【ゾコーバ®錠服用中は使用できない薬剤(続き)】

- 非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬: フィネロン(ケレンディア)
- 選択的直接作用型第Xa因子阻害薬: リバーロキサバン(イグザレルト)
- 抗てんかん薬: カルバマゼピン(テグレートール)、フェニトイン(ヒダントール、アレビアチン)、ホスフェニトインナトリウム水和物(ホストイン)
- 抗結核薬: リファンピシム(リファジン)
- 食品など: セイヨウオトギリソウ(St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品(ハーブティー、サプリメントなど)

女性の患者さんへの注意事項

妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性はゾコーバ®錠を服用できません。

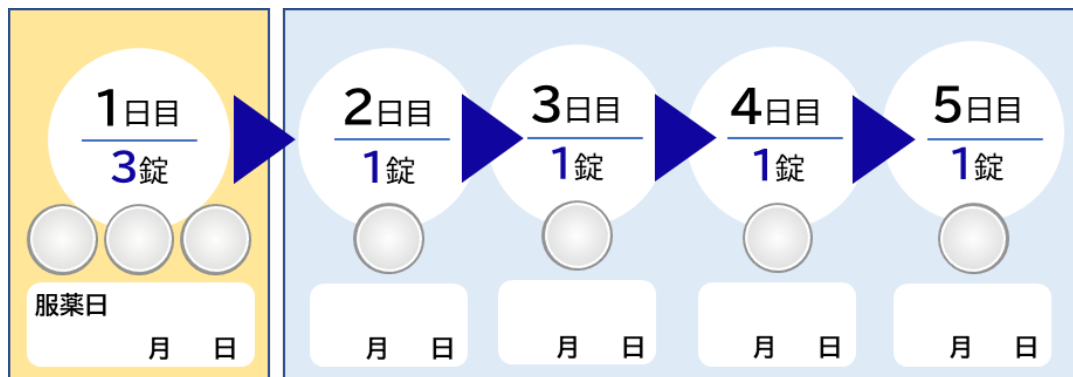
ゾコーバ®錠は、動物実験で、ウサギの胎児に催奇形性が認められており、妊娠中に服用することで、胎児奇形を起こす可能性があります。

- 前回の月経後に性交渉を行った場合は妊娠している可能性があります。現在、妊娠中又は妊娠している可能性がある場合には、申し出てください。なお、妊娠初期の妊婦では、妊娠検査で陰性を示す場合があります。
- 妊娠する可能性のある女性は、ゾコーバ®錠を服用中及び最終服用後2週間以内に性交渉を行う場合は、パートナーと共に適切な避妊を行ってください。
- ゾコーバ®錠を服用中及び最終服用後2週間以内に妊娠した、あるいは妊娠していることがわかった場合には、直ちに医師、薬剤師又は看護師に相談してください。

ゾコーバ®錠を服用中及び最終服用後2週間は授乳を避けることが望ましいです。

ゾコーバ®錠の服薬方法

- ゾコーバ®錠は必ず**5日間**服用してください。
- **1日目**には1回**3錠**(375mg)、**2~5日目**には1日1回**1錠**(125mg)を服用してください。
- 食事の有無にかかわらず服用できます。
- 飲み忘れに気が付いた場合は、医師、薬剤師、又は看護師に相談してください。決して2回分を1度に服用しないでください。
- 万が一、薬が残ってしまった場合でも、絶対に他の人に譲らないでください。
-症状が良くなった場合でも5日間飲み切ってください。
-副作用等で中止する場合は医師、薬剤師又は看護師に相談してください。



予想される副作用について

ゾコーバ®錠で確認されている副作用は以下のとおりです。

- | | |
|---------|----------------|
| ● 発疹 | ● 脂質異常症 |
| ● そう痒 | ● HDLコレステロール低下 |
| ● 悪心 | ● トリグリセリド上昇 |
| ● 嘔吐 | ● ビリルビン上昇 |
| ● 下痢 | ● 血中コレステロール低下 |
| ● 腹部不快感 | ● 血清鉄上昇 |
| ● 頭痛 | |

まだ知られていない副作用やリスクがあるかもしれません。

これまで報告されていない症状・疾患があらわれる可能性もありますので、異常を感じた場合には、担当の医師、薬剤師又は看護師に相談してください。



ゾコーバ[®]錠 125mg

「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性」への投与に関するお願い

ゾコーバ[®]錠 125mg(以下、本剤)の投与に際しましては、以下の点にご留意ください。

- **妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性には投与できません。**
- この薬は、動物実験で、ウサギの胎児に催奇形性が認められております。
- 処方される前に、問診において別紙のチェックリストをご使用になり、患者さんが妊娠していないこと、又は妊娠している可能性がないことを必ず確認してください。前回の月経後に性交渉を行った場合は妊娠している可能性があります。現在、妊娠中又は妊娠している可能性がある場合には、申し出ていただくよう指導してください。なお、妊娠初期の妊婦では、妊娠検査で陰性を示す場合があることにご留意ください。
- 妊娠する可能性のある女性に対して、本剤投与中及び最終投与後2週間*以内に性交渉を行う場合は、パートナーと共に適切な避妊を行うように指導してください。
※最終投与後の避妊期間は、健康成人女性を対象とした試験における本剤の半減期の中央値(51.4時間)及び最大値(66.4時間)の5倍に相当する。
- 万が一、薬が残ってしまった場合でも絶対に他の人に譲らないよう指導してください。
 - ・症状が良くなった場合でも5日間飲み切るよう指導してください。
 - ・副作用等で中止する場合は医師、薬剤師又は看護師に相談するよう指導してください。
- 本剤投与中及び最終投与後2週間以内に妊娠した、あるいは妊娠していることがわかった場合には、直ちに医師、薬剤師又は看護師に相談するよう指導してください。
- 本剤の投与を開始した後に患者さんが妊娠した、あるいは妊娠していることがわかった場合には、以下の安全性情報の連絡先にご連絡ください。

安全性情報の連絡先

- 担当MRIに連絡
- 塩野義製薬 医薬情報センター(0120-956-734)に電話
- 塩野義製薬 医療関係者向けウェブサイト
(<https://www.shionogi.co.jp/med/index.html>)の医療用医薬品有害事象情報連絡フォームを使用

- 万が一、服用開始後に妊娠が判明した患者さんには希望に応じて、妊娠と薬情報センター(0120-41-24-93、受付時間 月～金曜日10:00-12:00、13:00-16:00)もしくは近隣の産婦人科医をご紹介ください。

電子添文「2.禁忌」「9.特定の背景を有する患者に関する注意」より抜粋

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

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。[2.4、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。

ウサギにおいて、臨床曝露量の5.0倍相当以上で胎児に催奇形性が認められるとともに、臨床曝露量の5.0倍に相当する用量で流産が、臨床曝露量の7.4倍に相当する用量で胚・胎児生存率の低下が認められている。[2.4、9.4参照]

生殖発生毒性試験データ

● ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラット(各群雌雄20例)に0(対照群)、20、60又は1000mg/kg/日のエンシトレルビル フマル酸を1日1回反復経口投与し、雌雄の受胎能及び初期胚発生への影響を評価した。

エンシトレルビル フマル酸投与に起因する毒性変化は、雌雄共に最高用量である1000mg/kg/日まで認められず、雌雄親動物の一般毒性、雌雄親動物の生殖機能及び初期胚発生に関する無毒性量は1000mg/kg/日と判断した。

● ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット(各群20例)に0(対照群)、20、60又は1000mg/kg/日のエンシトレルビル フマル酸を、胚・胎児の着床から硬口蓋閉鎖までの期間(妊娠6日目から妊娠17日目)、1日1回反復経口投与して、妊娠20日目に帝王切開し、母動物及び胚・胎児発生への影響を評価した。

1000mg/kg/日投与群において、母動物で投与期間中に体重増加抑制及び投与初期に摂餌量減少が認められた。胚・胎児では、1000mg/kg/日投与群で胎児発育遅延及び骨格変異所見として短小過剰肋骨の発現頻度の増加が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性及び胚・胎児の発生に関し60mg/kg/日、母動物の生殖機能に関して1000mg/kg/日と判断した。

● ウサギ胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギ(各群17~18例)に0(対照群)、30、100又は300mg/kg/日のエンシトレルビル フマル酸を、胚・胎児の着床から硬口蓋閉鎖までの期間(妊娠6日目から妊娠19日目)、1日1回反復経口投与して、妊娠28日目に帝王切開し、母動物及び胚・胎児発生への影響を評価した。

100mg/kg/日以上投与群において、母体毒性及び催奇形性が、300mg/kg/日投与群では胚・胎児致死が認められた。認められた奇形は、軸骨格の形態異常及び関連した外表の異常(短尾)であった。また100mg/kg/日投与群の1例では母体毒性に起因した流産が認められた。母動物の一般毒性及び生殖機能並びに胚・胎児の発生に関する無毒性量は30mg/kg/日と判断した。

また、妊娠ウサギ(各群18~20例)に0(対照群)、300mg/kg/日のエンシトレルビル フマル酸を、1日1回、3~4日間(妊娠6日目から妊娠9日目、妊娠10日目から妊娠12日目、妊娠13日目から妊娠15日目)反復経口投与した際にも、300mg/kg/日投与群において、胚・胎児の致死及び同様の奇形が認められた。

● ラット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

妊娠ラット(各群18~20例)に0(対照群)、20、60又は1000mg/kg/日のエンシトレルビル フマル酸を、妊娠6日から分娩を経て哺育20日まで、1日1回反復経口投与し、出生児の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能への影響を評価した。

1000mg/kg/日投与群において、母動物の体重の増加抑制及び低値傾向、摂餌抑制、並びに全児死亡が認められた。出生児では、母体毒性が認められた1000mg/kg/日投与群で出生児数、生存率及び体重の低値並びに眼瞼開裂及び雌雄の性成熟の遅延が認められた。これらを毒性変化と考え、母動物の一般毒性及び生殖機能並びに次世代の発生に関する無毒性量は60mg/kg/日と判断した。

社内資料：エンシトレルビルの生殖発生毒性試験[承認時評価資料]



SHIONOGI

製造販売元[文献請求先及び問い合わせ先]

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町3-1-8
医薬情報センター TEL 0120-956-734

ゾコーバ[®]錠125mg(以下:本剤)を 服用する際の事前チェックリスト

説明者と患者さんとで、以下の項目を必ず確認してください



この薬は、動物実験で、ウサギの胎児に催奇形性が認められております。



妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性は本剤を服用できません。前回の月経後に性交渉を行った場合は妊娠している可能性があります。現在、妊娠中又は妊娠している可能性がある場合には、申し出てください。
なお、妊娠初期の妊婦では、妊娠検査で陰性を示す場合があります。



妊娠する可能性のある女性は、本剤を服用中及び最終服用後2週間以内に性交渉を行う場合は、パートナーと共に適切な避妊を行ってください。



万が一、薬が残ってしまった場合でも絶対に他の人に譲らないでください。
・症状が良くなった場合でも5日間飲み切ってください。
・副作用等で中止する場合は医師、薬剤師又は看護師に相談してください。



本剤を服用中及び最終服用後2週間以内に妊娠した、あるいは妊娠していることがわかった場合には、直ちに医師、薬剤師又は看護師に相談してください。