

市販直後調査の最終報告（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5月23日)
(推定使用者数 : 54924 (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
R4. 11/24-R5. 3/5	35144	461	1.31	24.5
R4. 11/24-R5. 4/23	43220	612	1.42	24.5
R4. 11/24-R5. 5/23	54924	754	1.37	24.5 (148/604例)

市販直後調査

令和4年11月～令和5年5月

令和5年5月

塩野義製薬株式会社

ゾコーバ錠 125 mg 市販直後調査に関するご報告 [最終報告]

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。

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。また、令和5年3月31日より一般流通を開始しましたが、弊社MRによる「投与された全症例を対象とした使用実態、安全性の情報の収集」につきましても、引き続きご協力を賜っており、厚く御礼申し上げます。

本調査は令和5年5月23日をもちまして、6ヵ月の調査を終了しましたので、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の最終報告を致します。ご診療の一助になれば幸いに存じます。

なお、本剤は「緊急承認」された薬剤であり、今後も「緊急承認条件の遵守」が求められていますため、引き続き本剤の安全対策へのご協力を賜りますようお願い申し上げます。

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

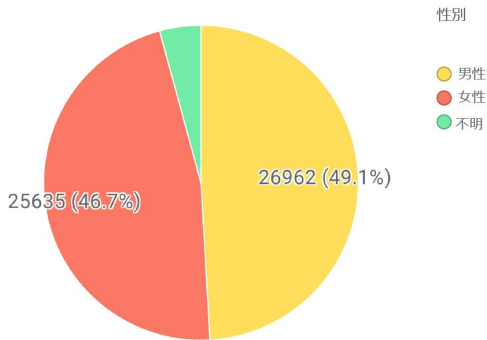
収集期間：令和4年11月24日～令和5年5月23日

推定使用患者数：

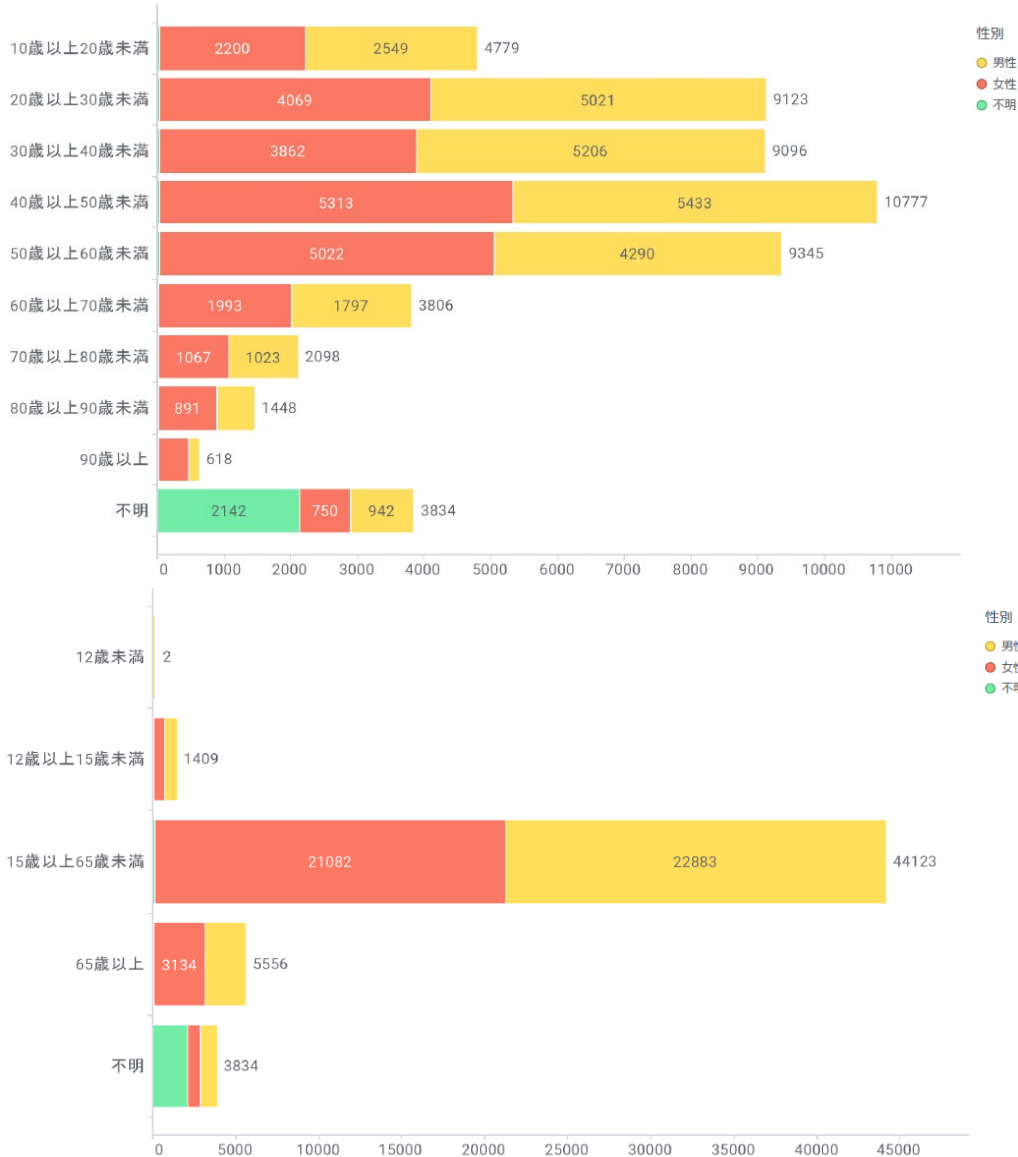
推定①	54,924	登録センター登録患者数+MRが医療従事者から確認した患者数（一般流通後）
推定②	72,322	登録センター登録患者数+納入数量より算出した患者数（一般流通品）

推定①における使用患者状況：

■性別



■年齢群別



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	10
副作用件数	11

収集期間：令和4年11月24日～令和5年5月23日

MedDRA/J version (26.0)

器官別大分類 副作用名	重篤	
	例数	件数
免疫系障害	2	2
* アナフィラキシー反応		2
神経系障害	1	1
* てんかん		1
血管障害	1	1
* 低血圧		1
胃腸障害	1	1
* 麻痺性イレウス		1
皮膚および皮下組織障害	2	2
薬疹		1
発疹		1
腎および尿路障害	1	1
* 急性腎障害		1
妊娠、産褥および周産期の状態	1	1
* 流産		1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2
* 低体温		1
* 浮腫		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	754
副作用件数	1028

収集期間：令和4年11月24日～令和5年5月23日

MedDRA/J version (26.0)

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	5	5
* 中耳炎		1
* 胃腸炎		1
* 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
免疫系障害	1	1
* 薬物過敏症		1
代謝および栄養障害	16	16
* 食欲減退		16
精神障害	8	8
* 幻覚		1
* 幻聴		1
* 不眠症		6
神経系障害	191	202
* 嗅覚錯誤		2
* 嗅覚障害		1
頭痛		156
* 振戦		2
* 意識消失		1
* 傾眠		3
* 浮動性めまい		14
頭部不快感		5
* 感覚鈍麻		9
* 錯感覚		1
* 味覚不全		1
* 味覚減退		1
* 味覚障害		6
眼障害	5	5
* 眼瞼腫脹		1
* 眼の異常感		1
* 羞明		1
* 複視		1
* 視力障害		1
耳および迷路障害	1	1
* 耳痛		1
心臓障害	6	6
* 上室性頻脈		1
* 動悸		5
血管障害	4	5
* 低血圧		1
* ほてり		1
* 表在静脈隆起		1
* 蒼白		2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17	21
* 喘息		5

器官別大分類 副作用名	非重篤	
	例数	件数
* 呼吸困難		3
* 過換気		1
* 咳嗽		3
* 鼻出血		1
* 鼻乾燥		1
* 鼻そう痒症		1
* しゃっくり		1
* 咽喉乾燥		1
* 鼻漏		1
* 鼻痛		1
* 口腔咽頭痛		2
胃腸障害	479	555
* 胃腸障害		1
* 血便排泄		3
下痢		257
* 便秘		3
* 白色便		1
軟便		27
* 腹痛		20
* 上腹部痛		10
腹部不快感		8
悪心		151
嘔吐		66
口唇炎		1
* 口腔内不快感		1
* 口の感覚鈍麻		1
* 口の錯感覚		3
* 口唇乾燥		1
* 流涎過多		1
皮膚および皮下組織障害	117	129
蕁麻疹		19
* 皮膚疼痛		1
湿疹		7
手皮膚炎		1
薬疹		11
紅斑		8
そう痒症		24
発疹		51
丘疹性皮疹		2
* 冷汗		1
* 多汗症		3
* 爪変色		1
筋骨格系および結合組織障害	3	3
* 筋痙縮		1
* 筋緊張		1
* 筋骨格硬直		1
腎および尿路障害	6	7
* 着色尿		1
* 血尿		1
* 排尿困難		1
* 頻尿		2
* 尿閉		1
* 腎臓痛		1

器官別大分類 副作用名	非重篤	
	例数	件数
生殖系および乳房障害	10	10
* 月経中間期出血		7
* 月経障害		2
* 過長過多不規則月経		1
一般・全身障害および投与部位の状態	36	40
* 低体温		2
* 発熱		12
* 無力症		1
* 倦怠感		10
* 歩行障害		1
* 粘膜乾燥		1
* 顔面浮腫		1
* 浮腫		1
* 胸部不快感		1
* 胸痛		2
* 疼痛		2
* 悪寒		3
* 熱感		1
* 口渇		2
臨床検査	10	13
* 血圧低下		1
* 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		2
* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		2
血中コレステロール減少		2
血中トリグリセリド増加		1
* SARS-CoV-2 検査陽性		1
薬物濃度増加		1
* 体温低下		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。

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3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」：『「 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 」に関するお願い』及び「患者向け資材」：「 ゾコーバ®錠 125mg を処方された女性の患者さんとご家族のみなさまへ 」の作成及び提供を行う。

【添付文書からの抜粋】2023年4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、及び本剤投与の数日後に妊娠検査薬で陽性反応が出たことを担当医師に申告した症例が1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。

※：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](#)

これまで「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、入念な事前確認をお願いして参りましたが、「妊娠している可能性のある症例」への投与に際し、先生方におかれましては、今一度、「事前チェックリスト」活用の励行及び確認の手順の順守（次頁）を徹底いただきますよう何卒お願い申し上げます。

<「妊娠する可能性のある女性」に本剤をお渡しされる際の手順>

- 1) 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」に関するお願い](#)』をご確認のうえ、必ず、同資材別紙の事前チェックリストを用いて「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」等を説明いただき、「妊娠していない」又は「妊娠している可能性がない」ことを患者さんに確認
- 2) そのうえで同意説明文書にて「妊娠していない」又は「妊娠している可能性がない」ことについての同意を取得
- 3) 本剤交付時に、「妊娠する可能性がある女性」に対しては、新たに作成した資材「[ゾコーバ錠 125mg を処方された女性の患者さんとご家族のみなさまへ](#)」を本剤と共に患者さんに提供し、「妊娠していない」又は「妊娠している可能性がない」ことについて再確認

参考：令和 5 年 2 月 24 日付事務連絡「[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係る追加の情報提供](#)」

令和 5 年 3 月 17 日付事務連絡「[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係る追加の情報提供（新資材の活用の依頼等）](#)」

＜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3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12月※

※：医薬品リスク管理計画書改訂準備中

【添付文書からの抜粋】2023年4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5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。

※：医療従事者への追跡調査等により、肝機能障害の程度を軽度と再評価された症例があったため前回報告より1例減少しています。

XCV-F-501 (L1)

令和5年5月作成