

## 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. 市販後安全性情報の報告（製造販売業者の公表資料）（資料1-4）
4. 肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験の結果概要（製造販売業者の非公表資料）（資料1-5）

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6年1月14日)  
(推定使用者数 : 925237 (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	0.017	24.5
R4. 11/24-R5. 2/5	28050	5	0.018	24.5
R4. 11/24-R5. 3/5	35144	8	0.023	24.5
R4. 11/24-R5. 4/23	43220	6	0.014	24.5
R4. 11/24-R5. 5/23	54924	10	0.018	24.5
R4. 11/24-R5. 8/20	527374	22	0.004	24.5
R4. 11/24-R5. 10/15	841646	58	0.007	24.5
R4. 11/24-R6. 1/14	925237	65	0.007	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～2024年1月14日

器官別大分類		
副作用名	例数	件数
<b>胃腸障害</b>	<b>17</b>	<b>27</b>
メレナ		2
悪心		5
胃腸出血		1
下痢		5
虚血性大腸炎		2
血便排泄		3
出血性腸炎		1
腹痛		1
麻痺性イレウス		1
嘔吐		6
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>6</b>	<b>6</b>
顔面腫脹		1
全身性浮腫		1
低体温		1
発熱		1
薬物相互作用		2
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
誤嚥性肺炎		1
細菌性肺炎		1
<b>肝胆道系障害</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
劇症肝炎		1
胆嚢炎		1
<b>眼障害</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
眼瞼腫脹		1
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
筋力低下		1
四肢痛		1
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
貧血		1
<b>血管障害</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
低血圧		1
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
呼吸困難		1
口腔咽頭痛		1
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
下肢骨折		1
<b>神経系障害</b>	<b>10</b>	<b>10</b>
くも膜下出血		1
てんかん		1
意識消失		2
感覚鈍麻		2
頭痛		2
脳出血		1
無動		1

<b>腎および尿路障害</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
急性腎障害		1
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
月経中間期出血		1
性器腫脹		1
<b>精神障害</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
譫妄		1
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
低血糖		1
糖尿病性ケトアシドーシス		2
<b>妊娠、産褥および周産期の状態</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
流産		3
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>4</b>	<b>4</b>
急性汎発性発疹性膿疱症		1
多形紅斑		1
冷汗		1
蕁麻疹		1
<b>免疫系障害</b>	<b>15</b>	<b>15</b>
アナフィラキシーショック		4
アナフィラキシー反応		10
薬物過敏症		1
<b>良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫		1
<b>臨床検査</b>	<b>4</b>	<b>6</b>
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		2
肝機能検査異常		1
血圧低下		1
<b>総計</b>		<b>91</b>

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～2024年1月14日

No.	年齢	性別	副作用名 (PT)	転帰
1	27歳	女性	麻痺性イレウス	軽快
2	14歳	男性	アナフィラキシー反応	軽快
3	30歳代後半	女性	流産	不明
4	85歳	女性	低血圧	不明
5	81歳	女性	低体温	不明
6	79歳	女性	びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 てんかん	死亡 軽快
7	71歳	男性	急性汎発性発疹性膿疱症	回復
8	67歳	男性	急性腎障害	軽快
9	31歳	男性	アナフィラキシー反応	回復
10	37歳	女性	全身性浮腫	回復
11	27歳	女性	アナフィラキシーショック	回復
12	24歳	男性	低血糖	回復
13	55歳	女性	血便排泄 下痢	不明 不明
14	75歳	男性	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 劇症肝炎	未回復 未回復 死亡
15	57歳	女性	頭痛	回復
16	成人	不明	嘔吐	不明
17	49歳	女性	胆嚢炎	軽快
18	89歳	女性	意識消失	不明
19	46歳	男性	糖尿病性ケトアシドーシス	回復
20	41歳	女性	肝機能検査異常	回復
21	60歳	女性	メレナ	未回復
22	73歳	女性	下痢 悪心	不明 不明
23	30歳代	女性	アナフィラキシー反応	回復
24*	50歳	女性	アナフィラキシー反応	回復
25	49歳	女性	下痢 感覚鈍麻 蕁麻疹 嘔吐	不明 不明 不明 不明
26	61歳	女性	下肢骨折	未回復
27	19歳	女性	多形紅斑	未回復
28*	30歳	女性	アナフィラキシーショック	回復
29*	48歳	女性	脳出血	死亡
30	31歳	女性	四肢痛	不明
31	50歳代	女性	呼吸困難	軽快
32*	61歳	女性	悪心 嘔吐	回復 回復
33*	60歳	女性	悪心 嘔吐	回復 回復
34	55歳	男性	アナフィラキシー反応	回復
35	47歳	女性	アナフィラキシー反応	不明
36	54歳	女性	虚血性大腸炎	回復
37*	48歳	男性	冷汗 悪心 頭痛	回復 回復 回復
38*	59歳	女性	血便排泄 下痢	回復 回復
39*	52歳	男性	出血性腸炎	軽快
40*	41歳	女性	貧血 月経中間期出血 性器腫脹	未回復 後遺症あり 未回復
41	38歳	女性	アナフィラキシー反応	回復
42*	71歳	女性	意識消失	後遺症あり
43*	22歳	女性	アナフィラキシー反応 アナフィラキシー反応	回復 軽快
44*	12歳	女性	譫妄	軽快
45*	52歳	男性	嘔吐	回復
46*	54歳	女性	くも膜下出血	不明
47	47歳	女性	アナフィラキシーショック	回復
48	38歳	女性	アナフィラキシーショック	回復
49	25歳	女性	薬物過敏症	軽快
50*	48歳	男性	感覚鈍麻 筋力低下	未回復 未回復
51	61歳	女性	血便排泄 下痢 悪心 嘔吐	回復 回復 回復 回復
52	高齢者	女性	血圧低下 薬物相互作用	不明 不明
53	60歳代	女性	糖尿病性ケトアシドーシス	不明
54*	67歳	男性	無動 薬物相互作用	回復 回復
55	58歳	男性	発熱 口腔咽頭痛	回復 軽快

No.	年齢	性別	副作用名 (PT)	転帰
56*	30歳代	女性	流産	不明
57*	73歳	女性	メレナ 虚血性大腸炎	回復 回復
58	27歳	女性	アナフィラキシー反応	軽快
59	51歳	女性	顔面腫脹 眼瞼腫脹	軽快 軽快
60	16歳	女性	腹痛	回復
61	60歳	男性	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	不明 不明
62	18歳	女性	アナフィラキシー反応	不明
63	83歳	女性	誤嚥性肺炎 細菌性肺炎	回復 回復
64	88歳	女性	胃腸出血	軽快
65	30歳代前半	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. 58～が新規報告症例

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10月16日～2024年1月14日

No.	年齢	性別	副作用名 (PT)	基礎疾患等	症例経過
24	50歳	女性	アナフィラキシー 反応	大腸狭窄; 子宮内膜症; 脂質異常症; COVID-19	2023/08/05 COVID-19 を発症。 2023/08/07 COVID-19 に対し、ゾコーバ錠 375mg/日投与開始 (2023/08/07 まで)。 2023/08/08 (発現日) 朝 アナフィラキシー GradeII の疑いが発現。処置なし。 昼頃 ゾコーバ投与翌朝に、顔面紅潮、蕁麻疹(手と首)、息苦しさがあったと翌日の昼頃に電話相談があったが、その時点では症状が経過しているため、経過観察とした。アナフィラキシーGradeII であった可能性が高いが、症状軽快後の報告であるため詳細は不明。 2023/08/15 その後は再燃無く経過。(アナフィラキシー GradeII の疑いは回復。)
28	30歳	女性	アナフィラキシー ショック	COVID-19	2023/08/09 COVID-19 を発症。 発熱・咽頭痛のため受診。PCR 検査後帰宅。 2023/08/10 (発現日) 08:00 PCR(+)の結果連絡。 09:00 来院しゾコーバ処方。



					<p>患者背景[病歴（疾患）]薬剤アレルギー、食物アレルギー、運動誘発アレルギー、アスピリン喘息：無 併用薬剤 造影剤：無 ---:---</p> <p>COVID-19 に対し、ゾコーバ錠 375mg/日投与開始（同日のみ）。 10:00 前 TEL で発疹出現と連絡あり。（アナフィラキシーショックが発現。） 10:20 来院。SpO2 93% O2 投与開始。顔面紅潮、浮腫、喘鳴あり。血圧 72/45mmHg。 ポララミン 1A i.v.、ソル・メドロール 125mg div. 11:40 SpO2 100% O2 投与 off。（アナフィラキシーショックは回復。）</p>
29	48 歳	女性	脳出血	COVID-19	<p>----/--/-- 既往歴：不明 喫煙歴：死亡当時はなし。（過去不明） 飲酒歴：死亡当時はなし。（過去不明） ----/--/-- SARS-CoV-2 による感染症を発症。 2023/08/16 04:00 38°C。</p>

				<p>08:40  来院時 36.3℃。発熱外来受診。咽頭痛、倦怠感、頭痛がある。COVID-19 抗原定量検査で 33546.9 となり陽性が確認。SARS-CoV-2 による感染症に対し、同日からゾコーバ錠 375mg/日処方、服用開始。ADL は自立。</p> <p>併用薬(抗血栓薬の使用経験)：なし</p> <p>2023/08/17</p> <p>07:30  37.9℃。  --:--</p> <p>ゾコーバ錠 125mg/日投与(2023/08/18 まで)。</p> <p>2023/08/18 (発現日)  --:--</p> <p>36℃台に解熱。</p> <p>昼頃  腹痛、鼻出血が発現。</p> <p>17:00 頃  自宅にて亡くなっているところを発見された。死亡後病院(病院名は不明)に搬送され、頭部 CT を撮影、脳出血が確認された。(脳出血が発現し、同日死亡。)</p> <p>死因:脳出血  剖検:未記載</p>
--	--	--	--	--

32	61 歳	女性	悪心 嘔吐	COVID-19	<p>2023/08/20 a. m. COVID-19 を発症。発熱、呼吸器症状あり。咳嗽時に嘔吐あり。 2023/08/21 (発現日) --:-- COVID-19 に対し、ゾコーバ錠 375mg/日、アセトアミノフェン錠 500mg (頓用)、トラネキサム酸錠 750mg/日 (2023/08/25 まで)、メジコン錠 60mg/日 (2023/08/30 まで) 投与開始。 ゾコーバ初回内服後より嘔気あり入院へ。(嘔気が発現。) --:-- 入院後ゾコーバ中止、嘔吐あり。(嘔吐が発現。) 2023/08/22 01:35 嘔気持続ありドンペリドン坐剤 60mg 投与。 07:20 嘔気消失。 14:00 嘔気出現、嘔吐なし。 2023/08/23 08:30 嘔気改善。(嘔気、嘔吐は回復。) 2023/08/25 退院。</p>
33	60 歳	女性	悪心 嘔吐	ダニアレルギー; リウマチ性障害;	<p>----/--/-- リウマチに対し、リウマトレックス 8mg/週、フォリアミン 10mg/週、</p>

				喘息： COVID-19	<p>ハウスダストアレルギーに対し、ザイザル 5mg/日、喘息に対し、レルベア 200 エリプタ 1 吸入/日投与開始。</p> <p>2023/08/20 COVID-19 を発症。</p> <p>2023/08/21（発現日） --:--</p> <p>COVID-19 陽性。COVID-19 に対し、ゾコーバ錠 375mg/日投与開始。 --:--</p> <p>ゾコーバ内服し 3 時間後に嘔吐。（嘔吐、嘔気が発現。）</p> <p>2023/08/22 ゾコーバ錠 125mg/日投与（2023/08/23 まで）。</p> <p>2023/08/23 2 回嘔吐あり。</p> <p>2023/08/24 入院、嘔気あり。食事・水分摂取不可の為補液開始、ゾコーバ中止。</p> <p>2023/08/25 嘔気改善、食事摂取可。</p> <p>2023/08/26 退院。（嘔吐、嘔気は回復。）</p>
37	48 歳	男性	冷汗 悪心 頭痛	椎間板突出： COVID-19	<p>2023/05/30 21:00 SARS-CoV-2 による感染症を発症。</p> <p>2023/05/31 SARS-CoV-2 による感染症に対し、ゾコーバ錠 375mg/日内服開始。</p>

					<p>2023/06/01（発現日）  ゾコーバ錠 125mg/日投与（2023/06/02 まで）。  症状出現。（頭痛の悪化・嘔気・冷汗が発現。）  頭痛の悪化・嘔気・冷汗に対し、ソルアセトF、ビーフリード、メトクロプラミド投与（2023/06/04 まで）。</p> <p>2023/06/03  ゾコーバ内服で症状出現と訴えあり、中止。</p> <p>2023/06/05  中止後速やかに改善。（頭痛の悪化・嘔気・冷汗は回復。）</p>
38	59 歳	女性	血便排泄 下痢	<p>アレルギー性鼻炎；  便秘；  咽喉頭炎；  気管支炎；  胃食道逆流性疾患；  COVID-19</p>	<p>2023/08/28  covid-19 を発症。</p> <p>2023/08/29（発現日）  --:--</p> <p>8月28日より発熱 39.5℃、咽頭痛、咳、鼻汁あり、当院を受診し、抗原検査で covid-19 陽性と判明。ゾコーバ、ムコソルバン、アストミン、デザレックス、ネキシウム、ロキソニン、ホクナリンテープを処方す。ゾコーバ 375mg/日（同日まで）を内服。</p> <p>--:--</p> <p>3時間後、下痢をきたす。（下痢 粘血便が発現。）</p> <p>2023/08/30  --:--</p> <p>ゾコーバ休薬も下痢が続き、粘血便となる。</p> <p>15:00 頃</p>

					<p>A 院の救急外来を受診す。当日大腸内視鏡検査で虚血性大腸炎の所見あり、緊急入院。絶食、輸液治療となる。</p> <p>2023/09/02 摂食少しずつ可能となる。</p> <p>2023/09/03 点滴抜去。</p> <p>2023/09/04 退院。</p> <p>2023/09/05 当院受診。下痢はなく軽度腹痛があり、痰が少しあるとの事。A 院の主治医は便秘の所に急に下痢がおこったため、粘血便になったのではないかとの説明で、ゾコーバとの因果関係は不明との事。（下痢 粘血便は回復。）</p>
39	52 歳	男性	出血性腸炎	COVID-19	<p>2023/08/03 コロナを発症。</p> <p>2023/08/04 コロナに対し、ゾコーバ錠 375mg/日投与開始。</p> <p>2023/08/05 ゾコーバ錠 125mg/日投与(2023/08/08 まで)。</p> <p>2023/08/16 (発現日) 下痢で受診。（出血性腸炎が発現。）</p> <p>2023/08/22 下痢改善なく大腸内視鏡検査と伴に入院。</p>

				<p>         幼若顆粒球増加:有、芽球/異常リンパ球:有、異型リンパ球?:有、骨髓球:1%、尿ウロビリノーゲン:normal、尿潜血:(-)、尿蛋白:(+-)、尿糖定性:(-)、ケトン体:(-)、尿 pH:5.5、尿沈渣 (FCM) 赤血球 (FCM):1-4/HPF、RBC-Info:変形?、白血球 (FCM):1-4/HPF、上皮細胞 (FCM):5-9/HPF、扁平上皮 (FCM):1-4/HPF、円柱 (FCM):+、細菌 (FCM):-、尿沈渣赤血球 (沈査) :1-4/HPF (施設基準値:4 以下)、白血球 (沈査) :1-4/HPF (施設基準値:4 以下)、扁平上皮細胞:1/HPF 未満、尿路上皮細胞:1/HPF 未満、尿細管上皮細胞:1-4/HPF、円柱 (沈査):(-)/WF、細菌 (沈査) :(-)/HPF、ショウ酸カルシウム結晶:(1+)、Cov+INF SARS Cov 抗原:(-)、インフルエンザ A:(-)、インフルエンザ B:(-)、静脈ガス Na+(ガス):143mmol/L (施設基準値:135-147mmol/L)、K+(ガス):3.63mmol/L (施設基準値:3.3-4.8mmol/L)、Ca2+(ガス):1.21mmol/L (施設基準値:1.15-1.29mmol/L)、Cl-(ガス):99mmol/L (施設基準値:98-108mmol/L)、ABE:2.3mmol/L (施設基準値:-2.2-2.0mmol/L)、アニオンギャップ K+:21.0 mmol/L (施設基準値:10-20mmol/L)、黄疸:(-)、乳び:(-)、溶血:(-)、CEA:0.5ng/mL (施設基準値:5.0ng/mL 以下)、CA19-9:11U/mL (施設基準値:37U/mL)       </p> <p>2023/08/24</p> <p>CF 全大腸発赤、易出血性あり。</p> <p>&lt;下部内視鏡検査&gt;</p> <p>所見</p> <p>ミダゾラム 3mg</p> <p>回腸:発赤あり、</p>
--	--	--	--	--

				<p>回盲部：白苔伴う潰瘍あり。生検#1、培養、抗酸菌提出。          上行結腸から直腸まで発赤著明。          顆粒状粘膜は無し。          IBD 精査の為#2 施行。          画像診断          全大腸炎          8月4日コロナ感染、21日の採血で異型リンパ球等も検出あり。病理学的にコロナ関連の可能性は考慮されるか。          2023/08/25          退院。          2023/09/01          自然治癒。(出血性腸炎は軽快。)</p>
40	41 歳	女性	<p>貧血          月経中間期出血          性器腫脹</p>	<p>COVID-19</p> <p>2023/05/26          コロナ感染を発症。          コロナ感染に対し、ゾコーバ錠 375mg/日服用始める。          コロナ感染に対し、カロナール錠 400mg/回(頓用)投与開始。          2023/05/27 (発現日)          ゾコーバ錠 125mg/日投与(同日まで)。          2日目服用後出血、かなりの量。(ゾコーバ錠 125mg 不正出血が発現。)          2023/05/29 (発現日)          下痢が発現。          2023/06/01 (発現日)          婦人科受診。子宮の腫れ、出血止まらず。貧血気味、フラフラする。</p>



					<p>(子宮の腫れ、貧血気味(フラフラする)が発現。)</p> <p>2023/06/11  今まだ少し出血続いている。</p> <p>2023/08/30  今現在出血は止まっているが、生理時はいつも以上に出血があるためフェロミア、トランサミンの薬を常備している。(ゾコーバ錠 125mg 不正出血は回復したが後遺症あり(生理時は、いつも以上に出血がある)。子宮の腫れ、貧血気味(フラフラする)は未回復。)</p> <p>----/--/--  下痢は回復。</p>
42	71 歳	女性	意識消失	<p>骨粗鬆症;  COVID-19</p>	<p>2023/03/06  ARC/C 5.89pg/mL(施設基準値:2.21-39.49pg/mL)、PAC/ARC 19</p> <p>2023/07/27  COVID19 感染症を発症。</p> <p>2023/07/28  昼ごろ  COVID19 感染症に対し、ゾコーバ錠 375mg/日内服(2023/07/28 まで)。</p> <p>夕方  カロナールを服用。</p> <p>2023/07/29 (発現日)  02:00  嘔気をもよおしトイレへ。トイレから戻る途中で意識消失。(意識消失、吐き気が発現。)</p>

					<p>1 時間ほど意識不明。意識不明による転倒で顎と耳、肋骨を骨折し出血。</p> <p>--:--</p> <p>意識回復後、耳周辺からの大量出血に気付く。</p> <p>04:00</p> <p>救急車で A 院に搬送。両顎関節、肋骨 3 本骨折、右耳損傷。A 病院に 4 日間入院。</p> <p>2023/08/02</p> <p>B 院に転院。歯科口腔外科入院。（吐き気は回復。）</p> <p>----/--/--</p> <p>退院。</p> <p>2023/09/07</p> <p>同病院同科週 3 回通院中。経口摂取困難が継続している。（意識消失は回復したが後遺症あり。）</p>
43	22 歳	女性	<p>アナフィラキシー 反応 アナフィラキシー 反応</p>	<p>アレルギー性鼻炎; COVID-19</p>	<p>2023/08/02</p> <p>新型コロナウイルス感染症を発症。</p> <p>2023/08/04（発現日）</p> <p>20:00</p> <p>ゾコーバを内服。125mg×3 錠（同日のみ）。</p> <p>21:00 頃</p> <p>カロナール(200)2/屯服(2023/08/05 まで)。</p> <p>--:--</p> <p>アナフィラキシー（1 回目）（手足の発疹、咳、息苦しい）（ゾコーバ</p>

				<p>+コロナール)が発現。  2023/08/05 (発現日)  00:00 頃  咳、呼吸苦、手足に発疹。救急車でA院受診。点滴治療。皮膚のかゆみが少し残り、リンデロン軟膏、フェキソフェナジン処方。  08:00  帰宅。(アナフィラキシー (1回目) (手足の発疹、咳、息苦しい) (ゾコーバ+コロナール) は軽快。)  11:00  発熱 38.0℃、食欲低下。当院に電話あり。発疹、咳、呼吸苦に気をつけコロナールのんでみるよう指示。もし発疹、呼吸苦出ればもう一度A院へ→説明。  11:05  コロナール内服。  11:45  体がかゆくなる→A院再診。  12:45  点滴中→発疹そう痒あり、呼吸苦はなしと(TEL)。(アナフィラキシー (2回目) (手足の発疹) (コロナール) が発現。)  --:--  アナフィラキシー (2回目) (手足の発疹) (コロナール) は回復。  2023/08/08  再受診。8/7 から解熱。咳が残る。</p>
--	--	--	--	---

44	12 歳	女性	譫妄	インフルエンザ; 気管支炎; 譫妄; 鼻炎; COVID-19	2023/09/12 covid-19 感染症を発症。 2023/09/13 (発現日) 40°Cの熱があったので、適応疾患のため高熱、せん妄発症ありに対し、ゾコーバ錠 375mg/日を処方したが、飲んで 10 分以内に譫妄が出て「どこかのおばさんがやってきた」と言っただけ。すぐ服用を中止するよう伝えて止めさせた。カロナールも三回飲んだようだが熱は下がって回復したと言っていた。有害事象に対する処置なし。(せん妄が発現し、同日軽快。) 過去にもインフルエンザ罹患時にせん妄 2 回あり。 今回、急に歌い出す、笑っている等 3 回あり。
45	52 歳	男性	嘔吐	COVID-19	2023/07/12 SARS-CoV-2 による感染症を発症。 2023/07/13 SARS-CoV-2 による感染症に対し、ゾコーバ錠 375mg/日、アセトアミノフェン錠 500mg (投与量未記載、頓服)、アスベリン錠 20mg (投与量未記載、2023/07/17 まで)、カルボシステイン錠 500mg (投与量未記載、2023/07/17 まで)、コタロー麻黄附子細辛湯エキスカプセル (投与量未記載、2023/07/17 まで) 投与開始。 2023/07/14 (発現日) --:-- ゾコーバ錠 125mg/日投与 (2023/07/17 まで)。 夜

					<p>咽頭痛出現。水を飲むのも辛い状況。(咽頭痛が発現。)</p> <p>2023/07/15 (発現日)</p> <p>--:--</p> <p>咽頭痛に対し、トラネキサム酸 500mg、ツムラ桔梗湯エキス顆粒投与 (投与量未記載、2023/07/19 まで)。</p> <p>夜</p> <p>嘔吐あり。(嘔吐が発現。)</p> <p>2023/07/16</p> <p>朝</p> <p>嘔吐あり。</p> <p>昼</p> <p>嘔吐あり。</p> <p>--:--</p> <p>嘔吐に対し、7/16~18A 病院へ入院加療となった。点滴治療 (他院のため薬剤不明、投与期間不明)。</p> <p>2023/07/17</p> <p>嘔吐回復。</p> <p>2023/07/18</p> <p>回復。(咽頭痛は回復。)</p>
46	54 歳	女性	くも膜下出血	<p>片頭痛;</p> <p>高血圧;</p> <p>COVID-19</p>	<p>----/--/--</p> <p>患者背景: 兄がくも膜下出血でなくなっており、家族歴あり。患者本人もくも膜下出血には気を付けており、MRI 検査などで動脈瘤などの有無を確認しているが異常なし。</p>

					<p>----/--/--</p> <p>COVID-19 を発症。</p> <p>2023/08/--</p> <p>スタッフが COVID-19 に罹患したため、ゾコーバ錠 375mg/日を処方。</p> <p>2023/08/--</p> <p>ゾコーバ錠 125mg/日投与 (2023/08 まで)。</p> <p>2023/08/-- (発現日)</p> <p>血圧が 220 まで上昇し、くも膜下出血を起こし入院した。(血圧上昇、くも膜下出血が発現。)</p> <p>----/--/-- (発現日)</p> <p>シャント挿管時に髄膜炎を起こし、現在も入院中。(髄膜炎が発現。血圧上昇は未回復。くも膜下出血の転帰は不明。)</p> <p>----/--/--</p> <p>髄膜炎の転帰は未記載。</p>
50	48 歳	男性	感覚鈍麻 筋力低下	脂質代謝障害： COVID-19	<p>----/--/--</p> <p>脂質代謝異常に対し、ロスバスタチン(投与量不明)投与開始 (2023/09/12 まで)。</p> <p>2023/09/10</p> <p>38.5℃、咳、鼻汁、咽頭痛、軟便、吐きけ。</p> <p>2023/09/11</p> <p>新型コロナウイルス感染症を発症。 当院受診。コロナ抗原検査にて陽性。</p>

				<p>ゾコーバ、オロパタジン(5)、ロキソニン、ラックビー、フスコデシロップ、トラネキサム酸処方。</p> <p>新型コロナウイルス感染症に対し、ゾコーバ錠 375mg/日、オロパタジン 5mg 10mg/日(2023/09/12 まで)、ロキソニン 60mg 180mg/日(2023/09/12 まで)、ラックビー配合錠 3錠/日(2023/09/12 まで)、フスコデシロップ 9.9mL/日(2023/09/12 まで)、トラネキサム酸 250mg 750mg/日(2023/09/12 まで)内服。</p> <p>2023/09/12 (発現日)</p> <p>--:--</p> <p>ゾコーバ錠 125mg/日(同日まで)、他の薬を内服。</p> <p>--:--</p> <p>30~40分してから左上肢の脱力(お皿を落とす)、めまいが起こり、横になって休む。その間意識消失は無い。すべての薬を休薬する。(左上肢脱力 しびれ、めまいが発現。)</p> <p>夜</p> <p>息苦しく感じ救急車を呼ぶも SpO2 98 あり。搬送はなかった。37.5℃、残尿感あり、尿きれ悪い、下痢。</p> <p>2023/09/15</p> <p>36.8℃、咳、鼻汁。脳梗塞を疑い頭部 MRI で異常なし。</p> <p>2023/09/16</p> <p>37℃、めまい、左握力やや低下、血圧 138/94、脈 71。採血するも横紋筋融解症ではない。</p> <p>尿糖:(-)、尿蛋白:(+)</p>
--	--	--	--	---

					<p>2023/09/21 整形外科受診。頸椎を診察してもらっても検査内容不明。異常なしと言われた。38℃。</p> <p>2023/10/05 左上肢脱力 しびれ、めまいは未回復。</p>
54	67 歳	男性	無動 薬物相互作用	<p>不眠症； 小脳梗塞； 統合失調症； COVID-19</p>	<p>----/--/-- 不眠症に対し、ベルソムラ錠 20mg/日投与開始(2023/08/25 まで)。 統合失調症に対し、クエチアピン錠 300mg/日投与開始(継続)。</p> <p>2023/08/24 SARS-CoV-2 による感染症を発症。 SARS-CoV-2 による感染症にてゾコーバ錠が処方あり。 自宅に帰宅後ゾコーバ錠 125mg3 錠(375mg/日)内服。もともと小脳梗塞と統合失調症にて内服している薬剤があり。</p> <p>2023/08/25 (発現日) --:-- ゾコーバ錠 125mg/日投与(同日まで)。 03:00 頃 自宅トイレにて動けなくなっている本人を家族が発見。 自宅にて経過みていたが通常より動きが悪いため救急要請。 経過観察入院となった。処置なし。(体動困難(ベルソムラ錠、クエチアピン錠とゾコーバ錠の相互作用の可能性)が発現。) 13:00 頃 当院薬剤師が持参薬鑑別時にゾコーバ錠との併用禁忌薬があること</p>



					<p>を確認。担当医へ報告した。</p> <p>16:00 頃</p> <p>本人より体動困難の症状はなくなり、通常と変わらない、自宅へ帰宅したいと訴えあり。</p> <p>担当医と相談。発熱は治まっており、SARS-CoV-2 による感染症は回復傾向にある。ゾコーバ錠は中止した。</p> <p>17:00</p> <p>体動困難（ベルソムラ錠、クエチアピン錠とゾコーバ錠の相互作用の可能性）は同日に回復。</p> <p>19:00</p> <p>退院とした。</p> <p>----/--/--</p> <p>併用禁忌となっているベルソムラ錠は薬物相互作用を考慮し、8月31日までは休薬することとした。</p>
56	30 歳代	女性	流産	COVID-19	(委員限り)
57	73 歳	女性	メレナ 虚血性大腸炎	胃食道逆流性疾患； 高コレステロール血症； COVID-19	<p>----/--/--</p> <p>逆流性食道炎に対し、ラベプラゾール Na 塩錠 10mg 「明治」 10mg/日投与開始（継続）。</p> <p>----/--/--</p> <p>高コレステロール血症に対し、ロスバスタチン錠 5mg 「DSEP」 5mg/日投与開始（継続）。</p> <p>2023/09/16</p>

					<p>発熱、筋肉痛、咳、咽頭痛、鼻汁が出現。  2023/09/19（発現日）  午前  当院を受診。SARS-CoV-2 抗原検査陽性となり、COVID-19 と診断。ゾコーバ処方し、午前中に 375mg/日服用（2023/09/20 まで）。  夕方  嘔気、嘔吐、下痢が出現した。（虚血性腸炎、嘔気、下痢が発現。）  --:--  数時間後に下血が出現した。（下血が発現。）  2023/09/20  ゾコーバ内服中止を指示。  2023/09/21  嘔気、下痢、下血は回復。  2023/09/25  A 院消化器内科へ紹介。症状は改善。腹部 CT:虚血性腸炎  11 月に CF 予定。  2023/09/28  虚血性腸炎は回復。</p>
58	27 歳	女性	アナフィラキシー 反応	<p>咳嗽:  喘息:  湿性咳嗽:  発熱:  COVID-19</p>	<p>2023/10/16  COVID-19 を発症。  2023/10/17（発現日）  --:--</p>

					<p>38.4℃の発熱、倦怠感、咽頭痛、咳嗽を認めたため、PCR検査を実施。COVID-19陽性となり、COVID-19と診断した。気管支喘息の既往があり、重症化リスクも考えられたため、ゾコーバの処方を行った。</p> <p>〈所見〉          体温 38.4℃、SpO2:98%(R. A)          倦怠感あり、咽頭痛あり、咳嗽あり          咳嗽に対し、フスタゾール糖衣錠 30mg/日投与開始。          痰に対し、カルボシステイン錠 1500mg/日投与開始。          発熱に対し、アセトアミノフェン錠 500mg/日(頓用)投与開始。          --:--</p> <p>同日、COVID-19に対し、ゾコーバ錠 375mg/日内服後、下肢の蕁麻疹、唇の腫脹を認めたため、当院に電話連絡あり。          ゾコーバによる薬剤性アナフィラキシーと判断。すぐに救急要請を行うように説明した。(蕁麻疹、アナフィラキシーが発現。)          --:--</p> <p>その後、A院を受診し、点滴治療を受け、症状は改善されたとのことであった。(蕁麻疹、アナフィラキシーは軽快。)</p>
59	51歳	女性	顔面腫脹 眼瞼腫脹	過敏症; 非タバコ使用者; COVID-19	<p>----/--/--</p> <p>新型コロナウイルス感染症を発症。          2023/09/15(発現日)          昼          新型コロナウイルス感染症に対し、ゾコーバ錠 375mg/日投与開始(同日のみ)。</p>

					<p>トラネキサム酸、カロナール錠、ポララミン錠、メジコン錠、カルボシステイン錠投与開始（使用理由、投与量未記載、同日のみ）。</p> <p>--:--</p> <p>昼の服用後、本人は寝ていた。</p> <p>夜</p> <p>夜になって目が覚めたら瞼を中心に顔が腫れていた。（瞼など顔が腫れたが発現。）</p> <p>服用後に時間が経過していたため、これ以上の悪化の可能性は低く、また夜間であったことと、コロナ陽性であることがあり、同時に処方されていたポララミン錠を服用し、症状の悪化があれば救急へ連絡するよう指導。</p> <p>2023/09/16</p> <p>翌日に確認の電話を入れたところ、快方に向かっているとのことだった。（瞼など顔が腫れたは軽快。）</p> <p>----/--/--</p> <p>休み明けに主治医に連絡を入れている。</p>
60	16歳	女性	腹痛	COVID-19	<p>2023/09/06</p> <p>新型コロナウイルス感染症を発症。</p> <p>新型コロナウイルス感染症に対し、ゾコーバ錠 375mg/日投与開始。</p> <p>2023/09/07</p> <p>ゾコーバ錠 125mg/日投与（2023/09/08まで）。</p> <p>2023/09/08（発現日）</p> <p>--:--</p>

				<p>腹痛が発現。</p> <p>夕方</p> <p>母親より電話にて「コロナの薬をのんでから、腹痛を訴えるのでどうしたらよいか」と連絡。</p> <p>来院するよう指示し、診察したところ、明らかな異常所見はなくゾコーバの副作用の可能性と考え、投与中止を指示し、鎮痛剤処方にて経過観察とした。</p> <p>2023/09/15</p> <p>咳が続くとのことで受診した際に、先日の腹痛の様子を聞いたところ、薬をやめたら腹痛は改善したとのこと。（腹痛は回復。）</p>
61	60歳	男性	<p>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</p> <p>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</p>	<p>COVID-19</p> <p>2023/08/24</p> <p>血液検査のデータ：AST 23、ALT 18 (A 大学病院にて検査)。</p> <p>----/--/--</p> <p>SARS-CoV2 感染症を発症。</p> <p>2023/09/29</p> <p>当院受診。コロナ陽性。ゾコーバ錠処方。</p> <p>SARS-CoV2 感染症に対し、ゾコーバ錠（投与量未記載）投与開始（2023/10/03 まで）。</p> <p>2023/10/15（発現日）</p> <p>むくみが発現。</p> <p>2023/10/17（発現日）</p> <p>A 大学病院受診時の血液検査の結果で、AST 515。ALT 685。と高値であった。A 大学病院にて、肝機能異常に対して「ウルソ」が処方され</p>

					<p>ていた。(AST 上昇、ALT 上昇が発現。)</p> <p>2023/10/20</p> <p>当院受診。少し前から、むくみがあるとの患者の訴え。顔や手先など、全身的なむくみがみとめられた。</p> <p>患者には、また A 大学病院に受診した後、再来するように伝えた。</p> <p>----/--/--</p> <p>むくみ、AST 上昇、ALT 上昇の転帰は不明。</p>
62	18 歳	女性	アナフィラキシー 反応	COVID-19	<p>----/--/--</p> <p>SARS-COV-2 による感染症を発症。</p> <p>2023/11/24</p> <p>SARS-COV-2 による感染症に対し、ゾコーバ錠 375mg/日処方(2023/11 まで)。</p> <p>2023/11/25 (発現日)</p> <p>翌日に掻痒感があり、再度受診。(掻痒感が発現。)</p> <p>2023/11/-- (発現日)</p> <p>ビラノアを処方し服用もアナフィラキシー反応があつて救急病院を紹介した。(アナフィラキシー反応が発現。)</p> <p>----/--/--</p> <p>その後は連絡を取っていないためわからない。(掻痒感、アナフィラキシー反応の転帰は不明。)</p>
63	83 歳	女性	誤嚥性肺炎 細菌性肺炎	片麻痺; 脂質異常症; 脳梗塞;	<p>----/--/--</p> <p>合併症治療のため、タケルダ配合錠 (投与量未記載、継続)、クレストール錠 5mg (投与量未記載、継続)、スピロラクトン 25mg (投与</p>

				<p>高血圧； COVID-19</p>	<p>量未記載、継続）、ウブレチド（投与量未記載、継続）投与開始。 2023/07/14 05:00 頃 SARS-CoV-2 による感染症を発症。 --:-- SARS-CoV-2 による感染症に対し、ゾコーバ錠 375mg/日（同日のみ）、 メプチンドライシロップ（投与量未記載、2023/07/20 まで）、アスベ リン散 10%（投与量未記載、2023/07/20 まで）、アンプロキシール（投 与量未記載、2023/07/20 まで）、ユニフィル LA（投与量未記載、 2023/07/20 まで）、アセトアミノフェン（投与量未記載）投与開始。 2023/07/15（発現日） ゾコーバ錠内服後、嘔吐。嘔吐が原因と考えられる細菌性の右肺誤嚥 性肺炎を発症し入院。（嘔吐、右肺細菌性誤嚥性肺炎が発現。） 右肺細菌性誤嚥性肺炎に対して、レムデシビル（投与量未記載、 2023/07/19 まで）、セフトリアキソン（投与量未記載、2023/07/20 ま で）投与にて治療。 2023/09/02 右肺細菌性誤嚥性肺炎は回復。 ----/--/-- 嘔吐は回復。</p>
64	88 歳	女性	胃腸出血	COVID-19	<p>----/--/-- コロナ感染症を発症。 2023/12/06</p>

					<p>発熱外来にて来院、コロナ陽性でゾコーバ処方(ゾコーバ錠、カロナール、トローチ)。  ----/--/--  コロナ陽性でゾコーバ錠服薬開始(5日間7錠、投与終了日未記載)。  カロナール、トローチ投与開始(使用理由、投与量未記載)。  2023/12/14(発現日)  --:--  再来し患者よりめまい、下血があるとの訴え、プリンペラン、ナウゼリン処方。(消化管出血が発現。)  夜  救急車にて基幹病院へ搬送される。  ----/--/--  消化管出血は軽快。  2023/12/20  現在入院加療中。</p>
65	30歳代前半	女性	流産	COVID-19	(委員限り)



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6年1月14日)  
(推定使用者数 : 925237 (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	0.008	24.5
R4. 11/24-R5. 2/5	28050	3	0.011	24.5
R4. 11/24-R5. 3/5	35144	4	0.011	24.5
R4. 11/24-R5. 4/23	43220	4	0.009	24.5
R4. 11/24-R5. 5/23	54924	4	0.007	24.5
R4. 11/24-R5. 8/20	527374	26	0.005	24.5
R4. 11/24-R5. 10/15	841646	41	0.005	24.5
R4. 11/24-R6. 1/14	925237	48	0.005	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～2024年1月14日

器官別大分類		
副作用名	例数	件数
<b>胃腸障害</b>	<b>18</b>	<b>27</b>
悪心		4
下痢		11
血便排泄		1
軟便		2
腹痛		4
流涎過多		1
嘔吐		3
嚥下障害		1
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
顔面浮腫		1
倦怠感		1
<b>眼障害</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
眼瞼浮腫		1
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
喉頭不快感		1
喉頭閉塞		1
<b>神経系障害</b>	<b>9</b>	<b>11</b>
感覚鈍麻		1
体位性めまい		1
頭痛		6
浮動性めまい		3
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
月経中間期出血		2
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
食欲減退		1
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>23</b>	<b>28</b>
そう痒症		6
急性汎発性発疹性膿疱症		1
湿疹		3
多形紅斑		1
発疹		7
薬疹		2

蕁麻疹		8
免疫系障害	2	2
アナフィラキシー反応		1
薬物過敏症		1
総計		76

市販後安全性情報の報告（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6年1月14日)  
(推定使用者数 : 925237 (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
R4. 11/24-R5. 8/20	527374	1722	0.33	24.5
R4. 11/24-R5. 10/15	841646	2437	0.29	24.5
R4. 11/24-R6. 1/14	925237	2606	0.28	24.5 (148/604例)

緊急承認医薬品

## ゾコーバ錠 125 mg 市販後安全性情報に関するご報告【第 8 回】

[収集期間：令和 4 年 11 月 24 日～令和 6 年 1 月 14 日]

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。

本剤は、令和 4 年 11 月 22 日に緊急承認医薬品として承認を取得して以降、「緊急承認条件」を遵守した市販後の医薬品安全性監視活動を行っております。

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 6 年 1 月 14 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。

「[市販直後調査終了のご案内](#)」のとおり、今後も引き続き、「緊急承認条件」の遵守をお願い申し上げます。

なお、令和 5 年 5 月 23 日に終了した「ゾコーバ錠 125 mg」の市販直後調査については、「[市販直後調査最終成績のご報告](#)」をご参照ください。

また、日頃より先生方には多大なご協力をいただいておりますが、市販直後調査終了後も本剤投与後に「妊娠が確認された症例」の報告が続いています（10～12 頁参照）。「妊娠する可能性のある女性」へ本剤を投与される場合には、「妊娠していない」「妊娠している可能性がない」ことの確認と共に、本剤を投与すべきかを慎重にご検討いただきますよう、改めましてお願い申し上げます。

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

# ゾコーバ錠 市販後の「副作用収集状況」報告

推定使用患者数：

推定	925,237	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）
----	---------	----------------------------------

## <重篤症例>

	重篤
副作用例数	65
副作用件数	91

収集期間：令和4年11月24日～令和6年1月14日

MedDRA/J version (26.1)

器官別大分類 副作用名	重篤	
	例数	件数
感染症および寄生虫症	1	2
* 細菌性肺炎		1
* 誤嚥性肺炎		1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	1
* びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫		1
血液およびリンパ系障害	1	1
* 貧血		1
免疫系障害	15	15
薬物過敏症		1
アナフィラキシー反応		10
* アナフィラキシーショック		4
代謝および栄養障害	3	3
* 糖尿病性ケトアシドーシス		2
* 低血糖		1
精神障害	1	1
* 譫妄		1
神経系障害	10	10
* 脳出血		1
* くも膜下出血		1
頭痛		2
* 無動		1
* 意識消失		2
* 感覚鈍麻		2
* てんかん		1
眼障害	1	1
* 眼瞼腫脹		1
血管障害	1	1
* 低血圧		1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2
* 呼吸困難		1
* 口腔咽頭痛		1
胃腸障害	17	27
* 胃腸出血		1
* 血便排泄		3
* メレナ		2
* 虚血性大腸炎		2
* 出血性腸炎		1
下痢		5
* 麻痺性イレウス		1
* 腹痛		1
悪心		5



器官別大分類 副作用名	重篤	
	例数	件数
嘔吐		6
肝胆道系障害	2	2
* 胆嚢炎		1
* 劇症肝炎		1
皮膚および皮下組織障害	4	4
蕁麻疹		1
* 多形紅斑		1
* 急性汎発性発疹性膿疱症		1
* 冷汗		1
筋骨格系および結合組織障害	2	2
* 筋力低下		1
* 四肢痛		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	3	3
* 流産		3
生殖系および乳房障害	1	2
* 月経中間期出血		1
* 性器腫脹		1
一般・全身障害および投与部位の状態	6	6
* 低体温		1
* 発熱		1
* 顔面腫脹		1
* 全身性浮腫		1
* 薬物相互作用		2
臨床検査	4	6
* 血圧低下		1
* アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		2
* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		2
* 肝機能検査異常		1
傷害、中毒および処置合併症	1	1
* 下肢骨折		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	2,606
副作用件数	3,368

収集期間：令和4年11月24日～令和6年1月14日

MedDRA/J version (26.1)

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	12	12
* 外陰部腔カンジダ症		1
* カンジダ感染		1
* 中耳炎		1
* 胃腸炎		1
* 急性副鼻腔炎		1
* 咽頭炎		1
* ヘルペスウイルス感染		1
* COVID-19		5
血液およびリンパ系障害	2	2
* 貧血		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	33	33
* 食欲減退		30
* 低カリウム血症		1
* 脱水		2
精神障害	25	26
* 不安		1
* 神経過敏		1
* 幻覚		3
* 幻聴		1
* 異常行動		5
* 不眠症		12
* 異常な夢		1
* 悪夢		2
神経系障害	501	532
* 嗅覚錯誤		3
* 三叉神経痛		1
頭痛		376
* 振戦		8
* 意識レベルの低下		5
* 意識消失		4
* 傾眠		6
* 失神		4
* 浮動性めまい		66
* 体位性めまい		3
頭部不快感		5
* 感覚鈍麻		23
* 錯感覚		1
* 味覚不全		10
* 感覚障害		1
* 肋間神経痛		1
* 味覚障害		12
* 会話障害		1
* 記憶障害		1
* 注意力障害		1

器官別大分類 副作用名	非重篤	
	例数	件数
眼障害	16	16
* 眼痛		2
* 眼瞼浮腫		1
* 眼瞼腫脹		4
* 眼瞼痙攣		1
* 眼の異常感		1
* 羞明		2
* 黄視症		1
* 複視		1
* 光視症		1
* 霧視		1
* 視力障害		1
耳および迷路障害	15	16
* 耳介腫脹		1
* 難聴		1
* 片耳難聴		2
* 聴力低下		1
* 乗物酔い		1
* 耳鳴		4
* 回転性めまい		2
* 耳痛		2
* 耳不快感		2
心臓障害	16	16
* 頻脈		1
* 上室性頻脈		1
* 動悸		14
血管障害	12	13
* 末梢冷感		1
* 血圧変動		1
* 低血圧		5
* ほてり		3
* 表在静脈隆起		1
* 蒼白		2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	54	67
* 喘息		1
* 喘鳴		1
* 呼吸困難		11
* 過換気		1
* 咳嗽		14
* 喀血		1
* 湿性咳嗽		1
* 喉頭障害による呼吸困難		1
* 鼻出血		2
* 鼻乾燥		1
* 鼻そう痒症		1
* 鼻閉		1
* 咽頭出血		1
* 扁桃萎縮		1
* 咽頭腫脹		2
* しゃっくり		1
* 咽喉乾燥		1
* 発声障害		5
* 鼻漏		2
* 咽喉刺激感		1

器官別大分類 副作用名	非重篤	
	例数	件数
* 咽喉絞扼感		1
* 鼻痛		1
* 口腔咽頭不快感		2
* 口腔咽頭痛		13
胃腸障害	1412	1637
* 胃腸障害		1
* 血便排泄		11
下痢		711
* 便秘		8
* 消化不良		3
* おくび		1
* 変色便		1
* 白色便		1
軟便		57
* 腹部膨満		5
* 鼓腸		1
* 腹痛		60
* 下腹部痛		2
* 上腹部痛		24
* 腹部不快感		3
腹部不快感		24
* 嚥下障害		1
悪心		459
嘔吐		232
口唇炎		1
* 口蓋垂炎		1
* 口唇浮腫		1
* 口唇腫脹		4
* 口腔浮腫		1
* 口腔腫脹		1
* 口腔内不快感		3
* 口の感覚鈍麻		3
* 口の錯感覚		3
* 口腔内被膜		2
* アфта性潰瘍		1
* 口内炎		1
* 流涎過多		2
* 耳下腺腫大		1
* 舌腫脹		1
舌腫脹		1
* 舌苔		1
* 舌変色		1
* 舌不快感		1
* 歯痛		1
* 歯肉腫脹		1
皮膚および皮下組織障害	707	754
蕁麻疹		130
* 皮膚しわ		1
水疱		2
多形紅斑		1
* 皮膚乾燥		1
* 皮膚疼痛		1
丘疹		2
* 皮膚腫脹		1

器官別大分類 副作用名	非重篤	
	例数	件数
* アトピー性皮膚炎		1
湿疹		56
痒疹		1
* 皮膚刺激		1
手皮膚炎		1
薬疹		89
紅斑		26
環状紅斑		1
そう痒症		74
発疹		346
丘疹性皮膚		2
* 白斑		1
皮膚びらん		1
* 脱毛症		1
* 冷汗		3
* 多汗症		10
* 爪変色		1
筋骨格系および結合組織障害	18	19
* 関節痛		1
* 筋肉痛		4
* 筋痙縮		5
* 筋緊張		1
* 筋力低下		1
* 側腹部痛		2
* 四肢痛		2
* 筋骨格硬直		3
腎および尿路障害	17	19
* 慢性腎臓病		1
* 着色尿		2
* 血尿		4
* 排尿困難		4
* 頻尿		4
* 尿閉		2
* 夜間頻尿		1
* 腎臓痛		1
生殖系および乳房障害	50	53
* 月経中間期出血		35
* 月経障害		4
* 不規則月経		3
* 過長過多不規則月経		1
* 頻発月経		1
* 重度月経出血		4
陰部そう痒症		1
* 性器分泌物		1
* 膣出血		2
* 閉経後出血		1
一般・全身障害および投与部位の状態	114	117
* 低体温		8
* 発熱		24
* 無力症		3
* 疲労		1
* 倦怠感		28
* 歩行障害		2
* 腫脹		1

器官別大分類 副作用名	非重篤	
	例数	件数
* 顔面腫脹		7
* 末梢腫脹		3
* 体調不良		2
* 粘膜乾燥		1
* 顔面浮腫		6
* 浮腫		2
* 末梢性浮腫		1
* 胸部不快感		1
* 胸痛		8
* 不快感		1
* 疼痛		3
* 悪寒		3
* 異常感		7
* 熱感		1
* 空腹		1
* 口渇		3
臨床検査	27	33
* 血圧低下		4
* 血圧上昇		2
* 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
* 血小板数減少		1
* 好酸球数増加		1
* 白血球数減少		1
* アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		2
* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		2
* γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		1
血中コレステロール減少		2
* 血中コレステロール増加		1
高比重リポ蛋白減少		1
血中トリグリセリド増加		1
* SARS-CoV-2 検査陽性		3
* 尿潜血陽性		1
薬物濃度増加		1
血中鉄増加		1
* 体温低下		1
* 体温上昇		2
* 体温変動		1
傷害、中毒および処置合併症	2	2
* 挫傷		1
* 転倒		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

<重要な特定されたリスク>【医薬品リスク管理計画書からの抜粋、一部改編】2023年8月作成版

アナフィラキシー	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内製造販売後に本剤との因果関係が否定できないアナフィラキシーの症例が集積したことから、重要な特定されたリスクに設定した。
	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「一般使用成績調査」を通じて情報を収集する。
	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「11.1 重大な副作用」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。

【添付文書からの抜粋】2023年12月改訂〔第9版：国購入品（凸錠）、10版：一般流通品（薬価収載品）共通〕

11.副作用

（略）

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

「市販後安全性情報に関するご報告【第2回】」にて既にご報告済みですが、市販後において、本剤投与後にアナフィラキシーショックを含むアナフィラキシー反応を発現した症例が3例集積されたことから、2023年7月に「アナフィラキシー」をRMPにおける「重要な特定されたリスク」に設定し、添付文書の「重大な副作用」の項に「アナフィラキシー」を追記しました。その後、新たにアナフィラキシー関連の副作用の報告があり、合計で14例集積されていますので、本剤の処方にあたっては、引き続きアナフィラキシーの発現にも十分ご注意ください。

<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8月作成版

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：                  ・ 通常の医薬品安全性監視活動</p>
	<p>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」：『「<a href="#">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</a>」に関するお願い』及び「患者向け資材」：「<a href="#">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</a>」の作成及び提供を行う。</p>

【添付文書からの抜粋】2023年12月改訂〔第9版：国購入品（凸錠）、10版：一般流通品（薬価収載品）共通〕

**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]

2023年12月22日付「[市販後安全性情報に関するご報告【第7回】](#)」において本剤投与後に妊娠が確認された症例が34例（疑い6例含む）集積されていることをご報告いたしました。

今回の集計において新たな集積はありませんが、疑い6例のうち3例で追加情報を収集し、妊娠していることが確認されましたので、最新情報は、合計34例（疑い3例含む）となりました。

また、転帰として、新たに「流産」された症例1例が確認され、既にご報告した症例を含めて「流産」された症例は3例となりました。

今回の症例の報告医は、自然流産\*と考えられることから、本剤の影響については「関連なし」と判断されています。弊社としましては、既報告の2例と同様に評価するための情報が不足していることから、本剤の影響については「不明」と判断しています。このように、現時点では、「流産」の原因は明確ではありませんので、本剤或いは自然流産\*の可能性も含めて、引き続き、症例の集積に留意いたします。

なお、今回の集計でも妊娠に関わる他の副作用は報告されておりません。

※：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](#)

引き続き、「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についてご確認を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」さらに「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「ゾコーバ錠 125mg による治療に係る同意説明文書」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必ず取得
- 3) 本剤交付時に、「妊娠する可能性のある女性」に対しては、「ゾコーバ錠 125mg を処方された女性の患者さんにご家族のみなさまへ」を本剤と共に患者さんに必ず提供し、「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

上記の手順を遵守していても「妊娠している可能性」を申告いただけないことが続いていますので、その原因の一つと考えられる

「性交渉を行ったが、自分は適切な避妊をしていたので、妊娠している可能性はない」と、思われている患者さんがいらっしゃる

ことにつきましても、ご留意をお願い申し上げます。

また、「妊娠している可能性」の申告の重要性を深く考えていただくために、繰り返しのお願いになりますが、同意取得時に、最新の「事前チェックリスト」に記載された

- ✓ 「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。」
- ✓ 「避妊をしていても妊娠していないとは限りません。」

について、具体的に患者さんにお聞きいただくことが「妊娠している可能性がある」ことを正しく申告していただくための重要な対応となりますので、**より丁寧なご説明及びご確認をお願いいたします。**

さらに、患者さんに妊娠している可能性を聞き取っていただく際の一助にいただくために、ゾコーバ錠 125mg 社外向けサイトに

**「妊娠する可能性がある女性への投薬にあたって必ず確認いただきたいこと」**

を掲載しておりますので、

本資材【はじめに】に記載されています<患者さんとのやり取りの例>等

を、ご参照いただきたく、再度、ご案内申し上げますと共に、少しでも「妊娠している可能性を排除できない場合」には、本剤の投与をお控えいただきますようお願い申し上げます。

なお、「妊婦にとって禁忌とされている新型コロナウイルス感染症治療薬の処方並びに調剤に関する合同声明文」が関連学会から発出されており、医療従事者及び患者さんに上述した留意点を啓発していただいております。また、その発出を受けて、厚生労働省から令和5年11月14日付「事務連絡」として「妊婦禁忌の新型コロナウイルス感染症治療薬の処方並びに調剤に関する合同声明文等の公表について（周知依頼）」が発出されています（次頁「参考」参照）。

参考: 令和5年1月20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ついて](#)」

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 \(新資材の活用の依頼等\)](#)」

令和5年5月22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\(ゾコーバ錠 125mg\)の取扱いについて \(所有権の移転および再譲渡\)](#)」

令和5年6月22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\(ゾコーバ錠 125mg\)及びラゲブリオ®カプセル 200mg\)の適正使用について \(再周知\)](#)」

令和5年6月29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 \(資材の活用の徹底について\)](#)」

令和5年8月30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 \(資材の活用の徹底及び相談窓口について\)](#)」

令和5年11月14日付事務連絡「[妊婦禁忌の新型コロナウイルス感染症治療薬の処方並びに調剤に関する合同声明文等の公表について \(周知依頼\)](#)」

<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8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、 <a href="#">添付文書</a> の「9.3 肝機能障害患者」の項及び「 <a href="#">患者向医薬品ガイド</a> 」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

<p>【添付文書からの抜粋】2023年12月改訂〔第9版：国購入品（凸錠）、10版：一般流通品（薬価収載品）共通〕</p> <p>9.特定の背景を有する患者に関する注意 (略)</p> <p>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。</p> <p>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]</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
--

肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験は終了し、2023年12月に報告書を医薬品医療機器総合機構（PMDA）へ提出しました。現在、PMDAにて試験結果を評価中です。

市販後において、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6例集積されましたが、副作用等は発現していません。

## ゾコーバ錠の添付文書の併用禁忌に関連する報告

### <2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）>

【添付文書からの抜粋】2023年12月改訂〔第9版：国購入品（凸錠）、10版：一般流通品（薬価収載品）共通〕

（略）

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、イバブラジン塩酸塩、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、ブロナンセリン、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ミル、スボレキサント、タダラフィル（アドシルカ）、バルデナフィル塩酸塩水和物、ロミタビドメシル酸塩、リファブチン、フィネレノン、リバーロキサバン、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'sWort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品〔10.1 参照〕

（略）

市販後において、「併用禁忌薬」や複数の「併用注意薬」の服薬を確認せずに本剤と併用してしまっただことで重篤副作用が発現した、と報告された症例が2例（無動、血圧低下）集積されています。

いずれも重大な転帰に至った症例ではありませんでしたが、本剤をお渡しされる際に患者さんが服薬中の薬剤を確認することができていなかった事例です。患者さんが「お薬手帳を持参されなかった」「服薬中の薬剤を認識していなかった」等、様々な状況があるかと存じますが、本剤を処方、調剤される際には、患者さんが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さんに指導することにご留意いただきますようお願い申し上げます。

弊社では、一般名、販売名両方で検索できるツールとして、弊社社外ホームページに[薬物相互作用検索ツール](#)を公開しています。また、[併用禁忌薬・併用注意薬を一覧表にした資料](#)を2種類ご用意しています。いずれも患者さんが現在服用されている薬剤等が、本剤の併用禁忌薬・併用注意薬に該当しないかを確認いただけるものですので、引き続き、ご活用をお願い申し上げます。

XCV-X-13 (H1)

令和6年1月作成

## ゾコーバ錠 125 mg

# 緊急承認中の安全性情報に関するご報告【最終】

[収集期間：令和4年11月24日～令和6年3月5日]

## 及び通常承認後のご対応について

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。

本剤は、令和4年11月22日に緊急承認医薬品として承認を取得して以降、「緊急承認条件」を遵守した市販後の医薬品安全性監視活動を行って参りましたが、**令和6年3月5日に通常承認を取得いたしました。**先生方にはこれまで「緊急承認条件」についてご理解いただき、本剤の安全対策へご協力いただきましたことに厚く御礼申し上げます。

その間に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、最終の収集状況としてご報告申し上げます。先生方のご診療の一助となれば幸いに存じます。

また、通常承認取得に伴い、同意文書取得に関する承認条件が解除されました。これを受けて、患者さん又は代諾者からの文書による同意取得が不要となりました。

**一方、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与ならびに一部薬剤との併用は「禁忌」です。**日頃より先生方には多大なご協力をいただいておりますが、特に本剤投与後に「妊娠が確認された症例」が報告されております(11～13頁参照)ので、引き続き、「妊娠する可能性のある女性」へ本剤を投与される場合には、「妊娠していない」「妊娠している可能性がない」ことの確認と共に、本剤を投与すべきかを慎重にご検討いただきますよう、改めましてお願い申し上げます。

通常承認後も、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、最新の**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

# ゾコーバ錠 市販後の「副作用収集状況」報告

推定使用患者数：

推定	1,063,688	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）
----	-----------	----------------------------------

## <重篤症例>

	重篤
副作用例数	72
副作用件数	99

収集期間：令和4年11月24日～令和6年3月5日

MedDRA/J version (26.1)

器官別大分類 副作用名	重篤	
	例数	件数
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	1
* びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫		1
血液およびリンパ系障害	1	1
* 貧血		1
免疫系障害	17	17
薬物過敏症		1
アナフィラキシー反応		11
* アナフィラキシーショック		5
代謝および栄養障害	3	3
* 糖尿病性ケトアシドーシス		2
* 低血糖		1
精神障害	2	2
* 譫妄		2
神経系障害	11	11
* 脳出血		1
* くも膜下出血		1
* 顔面麻痺		1
頭痛		2
* 無動		1
* 意識消失		2
* 感覚鈍麻		2
* てんかん		1
眼障害	1	1
* 眼瞼腫脹		1
心臓障害	1	2
* 完全房室ブロック		1
* 徐脈		1
血管障害	2	2
* ショック		1
* 低血圧		1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1
* 呼吸困難		1
胃腸障害	20	31
* 胃腸出血		1
* 血便排泄		3
* メレナ		3
* 虚血性大腸炎		2
* 出血性腸炎		1
* 下痢		1
下痢		6
* 痙攣性イレウス		1

器官別大分類 副作用名	重篤	
	例数	件数
* 腹痛		1
悪心		5
嘔吐		7
肝胆道系障害	3	3
* 胆嚢炎		1
* 肝機能異常		1
* 劇症肝炎		1
皮膚および皮下組織障害	5	5
蕁麻疹		1
* 多形紅斑		1
* 急性汎発性発疹性膿疱症		1
* 冷汗		1
* 多汗症		1
筋骨格系および結合組織障害	2	2
* 筋力低下		1
* 四肢痛		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	3	3
* 流産		2
* 自然流産		1
生殖系および乳房障害	1	2
* 月経中間期出血		1
* 性器腫脹		1
一般・全身障害および投与部位の状態	5	5
* 低体温		1
* 顔面腫脹		1
* 全身性浮腫		1
* 薬物相互作用		2
臨床検査	3	5
* 血圧低下		1
* アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		2
* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		2
傷害、中毒および処置合併症	1	1
* 下肢骨折		1

(ご注意)

\*印は添付文書に記載してい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	2,831
副作用件数	3,654

収集期間：令和4年11月24日～令和6年3月5日

MedDRA/J version (26.1)

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	13	13
* 外陰部腔カンジダ症		1
* カンジダ感染		1
* 中耳炎		1
* 胃腸炎		1
* 急性副鼻腔炎		1
* 咽頭炎		1
* ヘルペスウイルス感染		1
* COVID-19		6
血液およびリンパ系障害	2	2
* 貧血		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	35	35
* 食欲減退		32
* 低カリウム血症		1
* 脱水		2
精神障害	36	38
* 不安		1
* 神経過敏		1
* 失見当識		1
* 幻覚		7
* 幻聴		2
* 幻視		1
* 異常行動		5
* 不眠症		16
* 中期不眠症		1
* 異常な夢		1
* 悪夢		2
神経系障害	532	563
* 顔面不全麻痺		1
* 嗅覚錯誤		3
* 三叉神経痛		1
頭痛		393
* 片頭痛		1
* 振戦		10
* 意識変容状態		1
* 意識レベルの低下		4
* 意識消失		5
* 傾眠		7
* 失神		4
* 浮動性めまい		70
* 体位性めまい		3
頭部不快感		5
* 感覚鈍麻		25
* 錯感覚		1
* 味覚不全		11



器官別大分類 副作用名	非重篤	
	例数	件数
* 感覚障害		1
* 肋間神経痛		1
* 味覚障害		14
* 会話障害		1
* 記憶障害		1
<b>眼障害</b>	<b>19</b>	<b>19</b>
* 兔眼		1
* 眼痛		2
* 眼瞼痛		1
* 眼瞼浮腫		1
* 眼瞼腫脹		5
* 眼瞼痙攣		1
* 眼の異常感		1
* 羞明		2
* 黄視症		1
* 複視		1
* 光視症		1
* 霧視		1
* 視力障害		1
<b>耳および迷路障害</b>	<b>16</b>	<b>17</b>
* 耳介腫脹		1
* 難聴		1
* 片耳難聴		2
* 聴力低下		1
* 乗物酔い		1
* 耳鳴		5
* 回転性めまい		2
* 耳痛		2
* 耳不快感		2
<b>心臓障害</b>	<b>18</b>	<b>18</b>
* 頻脈		3
* 上室性頻脈		1
* 動悸		14
<b>血管障害</b>	<b>13</b>	<b>14</b>
* 末梢冷感		1
* 血圧変動		1
* 低血圧		5
* 潮紅		1
* ほてり		3
* 表在静脈隆起		1
* 蒼白		2
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>56</b>	<b>69</b>
* 喘息		1
* 喘鳴		1
* 呼吸困難		11
* 過換気		1
* 咳嗽		12
* 喀血		1
* 湿性咳嗽		1
* 喉頭障害による呼吸困難		1
* 鼻出血		3
* 鼻乾燥		1
* 鼻そう痒症		1
* 鼻閉		1

器官別大分類 副作用名	非重篤	
	例数	件数
* 咽頭出血		1
* 扁桃萎縮		1
* 咽頭腫脹		2
* しゃっくり		1
* 咽喉乾燥		1
* 発声障害		5
* 鼻漏		2
* くしゃみ		1
* 咽喉刺激感		1
* 咽喉絞扼感		1
* 鼻痛		1
* 口腔咽頭不快感		2
* 口腔咽頭痛		15
胃腸障害	1501	1735
* 胃腸障害		1
* 血便排泄		12
* 胃炎		1
下痢		744
* 便秘		8
* 消化不良		3
* おくび		1
* 変色便		1
* 白色便		1
軟便		58
* 腹部膨満		6
* 鼓腸		1
* 腹痛		63
* 下腹部痛		2
* 上腹部痛		24
* 腹部不快感		2
腹部不快感		29
* 嚥下障害		2
悪心		488
嘔吐		251
口唇炎		1
* 口蓋垂炎		1
* 口唇浮腫		1
* 口唇腫脹		4
* 口腔浮腫		1
* 口腔腫脹		1
* 口腔内不快感		3
* 口腔粘膜変色		1
* 口の感覚鈍麻		3
* 口の錯感覚		3
* 口腔内被膜		2
* アフタ性潰瘍		1
* 口内炎		2
口内炎		1
* 流涎過多		3
* 耳下腺腫大		1
* 舌腫脹		1
舌腫脹		1
* 舌苔		2
* 舌変色		1

器官別大分類 副作用名	非重篤	
	例数	件数
* 舌不快感		1
* 歯痛		1
* 歯肉腫脹		1
肝胆道系障害	3	3
黄疸		1
* 肝機能異常		2
皮膚および皮下組織障害	787	844
蕁麻疹		146
* 皮膚しわ		1
水疱		2
多形紅斑		1
* 皮膚乾燥		1
* 皮膚疼痛		1
丘疹		2
* 皮膚腫脹		1
* アトピー性皮膚炎		1
湿疹		61
痒疹		1
* 皮膚刺激		1
手皮膚炎		2
薬疹		101
中毒性皮疹		1
紅斑		36
* 皮膚剥脱		1
環状紅斑		1
そう痒症		85
発疹		376
丘疹性皮疹		2
* 白斑		1
皮膚びらん		1
* 脱毛症		1
* 冷汗		4
* 多汗症		10
* 爪変色		1
* 紫斑		2
筋骨格系および結合組織障害	19	20
* 関節痛		1
* 筋肉痛		5
* 筋痙縮		5
* 筋緊張		1
* 筋力低下		1
* 側腹部痛		2
* 四肢痛		2
* 筋骨格硬直		3
腎および尿路障害	20	22
* 慢性腎臓病		1
* 着色尿		3
* 血尿		6
* 排尿困難		4
* 頻尿		4
* 尿閉		2
* 夜間頻尿		1
* 腎臓痛		1
生殖系および乳房障害	56	60

器官別大分類 副作用名	非重篤	
	例数	件数
* 月経中間期出血		42
* 月経障害		4
* 不規則月経		3
* 過長過多不規則月経		1
* 頻発月経		1
* 重度月経出血		4
陰部そう痒症		1
* 性器分泌物		1
* 膣出血		2
* 閉経後出血		1
一般・全身障害および投与部位の状態	136	138
* 低体温		8
* 発熱		26
* 無力症		3
* 疲労		1
* 倦怠感		31
* 歩行障害		2
* 腫脹		2
* 顔面腫脹		9
* 末梢腫脹		3
* 体調不良		2
* 粘膜乾燥		1
* 顔面浮腫		8
* 浮腫		2
* 末梢性浮腫		3
* 胸部不快感		1
* 胸痛		8
* 不快感		1
* 疼痛		5
* 悪寒		3
* 異常感		9
* 熱感		1
* 空腹		1
* 口渇		6
薬物相互作用		1
* 増強的薬物相互作用		1
臨床検査	34	41
* 血圧低下		5
* 血圧上昇		3
* 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
* 血小板数減少		1
* 好酸球数増加		1
* 白血球数減少		1
* アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		2
* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		2
* γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		2
血中コレステロール減少		2
* 血中コレステロール増加		1
高比重リポ蛋白減少		2
血中トリグリセリド増加		2
* SARS-CoV-2 検査陽性		4
* 尿潜血陽性		1

器官別大分類 副作用名	非重篤	
	例数	件数
薬物濃度増加		1
血中鉄増加		1
* 血中カリウム増加		1
* 体温低下		1
* 体温上昇		3
* 体温変動		1
傷害、中毒および処置合併症	2	2
* 挫傷		1
* 転倒		1

(ご注意)

\* 印は添付文書に記載してい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

<重要な特定されたリスク>【医薬品リスク管理計画書からの抜粋、一部改編】2024年3月作成版

アナフィラキシー	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内製造販売後に本剤との因果関係が否定できないアナフィラキシーの症例が集積したことから、重要な特定されたリスクに設定した。
	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「一般使用成績調査」を通じて情報を収集する。
	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「11.1 重大な副作用」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。

【添付文書からの抜粋】2024年3月改訂 [第11版：凸錠、第12版：平錠 共通]

11.副作用

(略)

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー (頻度不明)

「市販後安全性情報に関するご報告【第2回】」にて既にご報告済みですが、市販後において、本剤投与後にアナフィラキシーショックを含むアナフィラキシー反応を発現した症例が3例集積されたことから、2023年7月に「アナフィラキシー」をRMPにおける「重要な特定されたリスク」に設定し、添付文書の「重大な副作用」の項に「アナフィラキシー」を追記しました。その後、新たにアナフィラキシー関連の副作用の報告があり、合計で16例集積されていますので、本剤の処方にあたっては、引き続きアナフィラキシーの発現にも十分ご注意ください。

<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】2024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。 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」：『「 <a href="#">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</a> に関するお願い』及び「患者向け資材」：「 <a href="#">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</a> 」の作成及び提供を行う。

【添付文書からの抜粋】2024年3月改訂 [第11版：凸錠、第12版：平錠 共通]

**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]

2024年2月19日付「[市販後安全性情報に関するご報告【第9回】](#)」において本剤投与後に妊娠が確認された症例が35例（疑い4例含む）集積されていることをご報告いたしました。

今回の最終集計では、前回疑いであった1例は妊娠が確定し、さらに本剤投与後に妊娠した症例が1例集積されましたので、合計36例（疑い3例含む）となりました。

一方、今回の集計において、妊娠に関わる新たな副作用は報告されていませんので、妊娠に関わる副作用は「流産」計3例で変更はありません。これらの症例の本剤の影響については自然流産※と考えられることから「関連なし」或いは「不明（情報なしを含む）」と報告されています。弊社としましては、いずれも評価するための情報が不足していることから、本剤の影響については「不明」と判断し、本剤或いは自然流産※の可能性も含めて、引き続き、症例集積に留意しています。

※：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](#)

緊急承認期間中に本剤投与後に妊娠した症例36例に対する安全対策の実施状況は、確認できた範囲で以下のとおりとなります。

- ✓ 『「[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』別紙の「事前チェックリスト」や、「[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](#)」が活用されていない事例があった
- ✓ これらの資材を活用して説明を行っても「妊娠の可能性について、患者さんから申告されなかった（気が付かなかった）」事例が散見されていた

今回の通常承認に伴い、「ゾコーバ錠 125mg による治療に係る同意説明文書」による同意取得は不要になりましたが、「妊娠する可能性のある女性」に本剤を処方される際には、引き続き、以下の<本剤をお渡しされる際の手順>の遵守が必要です。改めてご確認を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」さらに「妊娠している可能性がない」ことを患者さんに確認
- 2) 本剤交付時に、「妊娠する可能性のある女性」に対しては、「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必ず提供し、「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

上記の手順を遵守していても「妊娠している可能性」を申告いただけないことがありますので、その原因の一つと考えられる

「性交渉を行ったが、自分は適切な避妊をしていたので、妊娠している可能性はない」と、思われている患者さんがいらっしゃる

ことにつきましても、ご留意をお願い申し上げます。

また、「妊娠している可能性」の申告の重要性を深く考えていただくために、繰り返しのお問い合わせになりますが、本剤の処方前に、最新の「事前チェックリスト」に記載された

- ✓ 「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。」
- ✓ 「避妊をしていても妊娠していないとは限りません。」

について、具体的に患者さんにお聞きいただくことが「妊娠している可能性がある」ことを正しく申告していただくための重要な対応となりますので、**より丁寧なご説明及びご確認をお願いいたします。**

さらに、患者さんに妊娠している可能性を聞き取っていただく際の一助にさせていただくために、ゾコーバ錠 125mg 社外向けサイトに

**【妊娠する可能性がある女性への投薬にあたって必ず確認いただきたいこと】**

を掲載しておりますので、本資材【はじめに】に記載されています<患者さんとのやり取りの例>等を、ご参照いただきたく、再度、ご案内申し上げると共に、少しでも「妊娠している可能性を排除できない場合」には、本剤の投与をお控えいただきますようお願い申し上げます。

なお、「妊婦にとって禁忌とされている新型コロナウイルス感染症治療薬の処方並びに調剤に関する合同声明文」が関連学会から発出されており、医療従事者及び患者さんに上述した留意点を啓発していただいております。また、その発出を受けて、厚生労働省から令和5年11月14日



付「事務連絡」として「妊婦禁忌の新型コロナウイルス感染症治療薬の処方並びに調剤に関する合同声明文等の公表について（周知依頼）」が発出されています（以下の「参考」参照）。

また、通常承認時にも、「妊娠の可能性のある女性」に本剤をお渡しされる際の手順を遵守いただくよう令和6年3月5日付「事務連絡：[ゾコーバ錠の通常承認に係る承認条件について](#)」が発出されていますので、ご確認をお願い申し上げます。

参考： 令和5年1月20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ついて](#)」  
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）](#)」  
令和5年5月22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\(ゾコーバ錠 125mg\)の取扱いについて（所有権の移転および再譲渡）](#)」  
令和5年6月22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\(ゾコーバ錠 125mg\)及びラゲブリオ®カプセル 200mg\)の適正使用について（再周知）](#)」  
令和5年6月29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（資材の活用の徹底について）](#)」  
令和5年8月30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（資材の活用の徹底及び相談窓口について）](#)」  
令和5年11月14日付事務連絡「[妊婦禁忌の新型コロナウイルス感染症治療薬の処方並びに調剤に関する合同声明文等の公表について（周知依頼）](#)」  
令和6年3月5日付事務連絡「[ゾコーバ錠の通常承認に係る承認条件について](#)」

### ＜重要な不足情報＞

これまで、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ることから、緊急承認下においては、**医薬品リスク管理計画書の「重要な不足情報」として「中等度以上の肝機能障害患者での安全性」を設定し**、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」を実施してきました。

この度、試験の結果を入手しまして、「中等度以上の肝機能障害患者での安全性」が確認できましたので、「安全性検討事項の重要な不足情報」から削除しました。

なお、市販後において、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6例集積されましたが、副作用等は発現していません。

## ゾコーバ錠の添付文書の併用禁忌に関連する報告

### <2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）>

【添付文書からの抜粋】2024年3月改訂〔第11版：凸錠、第12版：平錠 共通〕

(略)

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、イバブラジン塩酸塩、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、ブロナンセリン、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ミル、スボレキサント、タダラフィル（アドシルカ）、バルデナフィル塩酸塩水和物、ロミタビドメシル酸塩、リファブチン、フィネレノン、リバーロキサバン、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〕

(略)

市販後において、「併用禁忌薬」や複数の「併用注意薬」の服薬を確認せずに本剤と併用してしまっただことで重篤副作用が発現した、と報告された症例が2例（無動、血圧低下）集積されています。

いずれも重大な転帰に至った症例ではありませんでしたが、本剤をお渡しされる際に患者さんが服薬中の薬剤を確認することができていなかった事例です。患者さんが「お薬手帳を持参されなかった」「服薬中の薬剤を認識していなかった」等、様々な状況があるかと存じますが、本剤を処方、調剤される際には、患者さんが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さんに指導することにご留意いただきますようお願い申し上げます。

弊社では、一般名、販売名両方で検索できるツールとして、弊社社外ホームページに[薬物相互作用検索ツール](#)を公開しています。また、[併用禁忌薬・併用注意薬を一覧表にした資料](#)を2種類ご用意しています。いずれも患者さんが現在服用されている薬剤等が、本剤の併用禁忌薬・併用注意薬に該当しないかを確認いただけるものですので、引き続き、ご活用をお願い申し上げます。

XCV-X-13(J1)

令和6年3月作成

令和6年1月23日

令和5年度第14回医薬品等安全対策部会安全対策調査会

参考資料1

令和4年12月1日

令和4年度第3回医薬品等安全対策部会

資料3-1（一部改変）

## 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<sup>1</sup>。
- 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<sup>2</sup>
  - 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してはどうか。（資料構成（案）は別紙1のとおり。）

<sup>1</sup> 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分のみ。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）

<sup>2</sup> 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\\_006RMP.pdf](https://www.pmda.go.jp/RMP/www/340018/4b3e4906-cdee-496f-8229-d3516f9b636a/340018_62500B8F1020_006RMP.pdf)

## 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>

- 市販直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](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](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](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)
  - ・エバシエルド筋注セット：  
<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](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>
- 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2月24日付け新型コロナウイルス感染症対策推進本部、医薬安全対策課連名事務連絡）：  
<https://www.mhlw.go.jp/content/001063224.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係る追加の情報提供（新資材の活用の依頼等）（令和5年3月17日付け新型コロナウイルス感染症対策推進本部、医薬安全対策課連名事務連絡）：  
<https://www.mhlw.go.jp/content/001074688.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）の取扱いについて（所有権の移転および再譲渡）（令和5年5月22日付け新型コロナウイルス感染症対策本部、医薬・生活衛生局総務課連名事務連絡）：  
<https://www.mhlw.go.jp/content/001099067.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 及びラゲブリオ®カプセル

- ル 200mg) の適正使用について (再周知) (令和 5 年 6 月 22 日付け新型コロナウイルス感染症対策本部、医薬安全対策課連名事務連絡) : <https://www.mhlw.go.jp/content/001111892.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係る追加の情報提供 (資材の活用の徹底について) (令和 5 年 6 月 29 日付け新型コロナウイルス感染症対策本部、医薬安全対策課連名事務連絡) :  
<https://www.mhlw.go.jp/content/001115615.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係る追加の情報提供 (資材の活用の徹底及び相談窓口について) (令和 5 年 8 月 30 日付け新型コロナウイルス感染症対策本部、医薬安全対策課連名事務連絡) :  
<https://www.mhlw.go.jp/content/001140571.pdf>
- 妊婦禁忌の新型コロナウイルス感染症治療薬の処方並びに調剤に関する合同声明文等の公表について (周知依頼) (令和 5 年 11 月 14 日付け新型コロナウイルス感染症対策本部、医薬安全対策課連名事務連絡) : <https://www.mhlw.go.jp/content/001166958.pdf>
- リーフレット「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 対策～妊婦・妊娠を考える方々へ～」 :  
<https://www.mhlw.go.jp/content/leaflet20230331.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）

\*\*2023年12月改訂(第9版)  
\*2023年10月改訂(第7版)

注意-緊急承認医薬品

日本標準商品分類番号  
87625貯法: 室温保存  
\*有効期間: 3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<sup>注)</sup>承認番号 30400AMX00205000  
販売開始 2022年11月ゾコーバ<sup>®</sup>錠 125mgXOCOVA<sup>®</sup> 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、スボレキサント、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	⑦ 711 : 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

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[2.4, 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 ペプリジル塩酸塩水和物 (ペプリコール) [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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イブプラジン塩酸塩 (コララン) [2.2 参照]	過度の徐脈があらわれることがある。	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。
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。	
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。	
スポレキサント (ベルソムラ) [2.2 参照]	スポ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 (ミコブチン) [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。	
リバーロキサパン (イグザレルト) [2.2 参照]	リバーロキサパ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、リバーロキサパ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 (アテムバス) [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。	
アバルタミド (アーリーダ) カルバマゼピン (テグレートル) [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。	

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) リファンピシム (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、パノビノスタッ 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 アプレビタント 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 ジェノゲスト		
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。
ア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		
ビンカルカロイド系抗 悪性腫瘍剤 ビンクリスチン硫酸 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 化が阻害されると考え られる。
ダビガトランエテキシ ラートメタンスルホン酸 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、フェノバルビタール、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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

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

カンクイザルに本薬を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<sup>1)</sup>。

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<sup>2)</sup>を表16-1に示す。

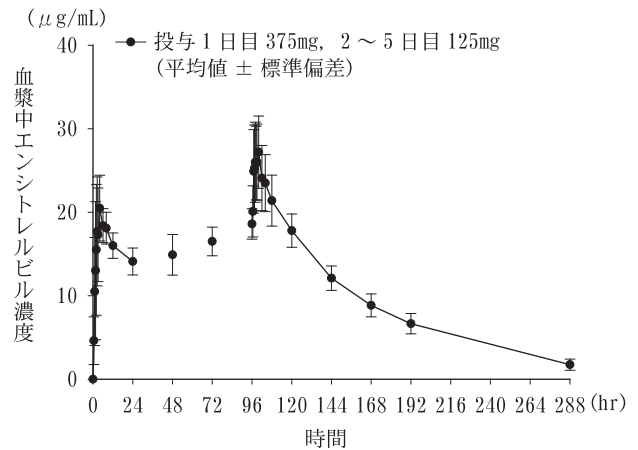


図16-1 反復投与時の平均血漿中濃度推移（健康成人）

表16-1 反復投与時の薬物動態パラメータ

投与日	例数	Cmax <sup>*1</sup> (μg/mL)	Tmax <sup>*2</sup> (hr)	AUC <sub>0-τ</sub> <sup>*1</sup> (μg·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> <sup>*1</sup> (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<sup>3)</sup>したときの薬物動態パラメータ<sup>3)</sup>を表16-2に示す。

表16-2 375mg単回投与時<sup>3)</sup>の薬物動態パラメータ

食事条件	例数	Cmax <sup>*1</sup> (μg/mL)	Tmax <sup>*2</sup> (hr)	AUC <sub>0-inf</sub> <sup>*1</sup> (μg·hr/mL)
空腹時	13	21.4 (23.5)	2.50 (1.50, 4.00)	1236 (23.2)
食後 <sup>*3</sup>	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<sup>4)</sup> (*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<sup>5)</sup>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ロ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<sup>5)</sup>。

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<sup>6)</sup>。

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<sup>5)</sup>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<sup>5)</sup>。

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トポリペプチド (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<sup>7)</sup>。[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ビルの影響を表 16-3 に示す<sup>8)</sup>。[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ビルの影響

併用薬	用法・用量			例数	併用薬の単独投与時に対する比 <sup>*1</sup>	
	本薬	併用薬	評価日		Cmax	AUC <sub>0-inf</sub>
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	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) <sup>*2、注</sup>	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) <sup>注</sup>	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」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 症状が快復するまでの時間 (※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、快復の定義は 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<sup>9)</sup>。

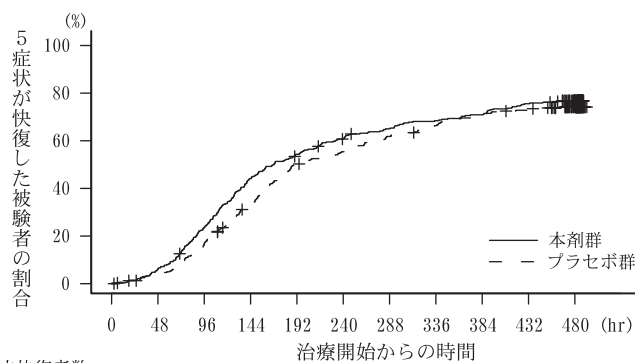
表 17-1 主要評価項目の結果

	本剤群	プラセボ群
例数 <sup>a)</sup>	336	321
快復数	254	233
SARS-CoV-2 による感染症の 5 症状が快復するまでの時間 (hr) の中央値	167.9	192.2
p 値 <sup>b)</sup>	0.0407	
ハザード比 [95%信頼区間] <sup>c)</sup>	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。



未快復者数

本剤群	336	314	255	186	151	128	113	102	94	79	55
プラセボ群	321	304	265	208	158	139	119	104	89	83	52

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	<p>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</p> <p>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)</p> <p>3.SARS-CoV-2 による感染症の症状 (14 症状<sup>a)</sup> のうち 1 つ以上) 発現が無作為化前 120 時間以内</p> <p>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)<sup>b)</sup> のうち、中等度 (スコア 2)<sup>c)</sup> 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</p> <p>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</p> <p>6. (女性のみ) 妊婦ではなく、妊娠している可能性もない者</p>
除外基準	<p>1.SpO<sub>2</sub> が 93% 以下 (室内気)</p> <p>2.酸素投与を要する</p> <p>3.人工呼吸器を要する</p> <p>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</p> <p>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</p>

- 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<sup>9)</sup>。

## 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<sup>10)</sup>。

### 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 (EC<sub>50</sub> 値) は、VeroE6/TMPRSS2 細胞で 0.22~0.52 μmol/L、HEK293T/ACE2-TMPRSS2 細胞で 0.026~0.064 μmol/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 EC<sub>90</sub> は 0.117 μmol/L であった<sup>11)</sup>。

#### 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<sup>12)</sup>。

### 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<sup>13)</sup>。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<sup>14)</sup>。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<sup>15)</sup>。

## 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

(Ensitrelvir Fumaric Acid) (JAN)

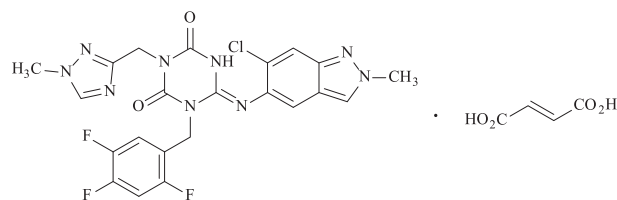
化学名: (6E)-6-[(6-Chloro-2-methyl-2H-indazol-5-yl)imino]-3-[(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-1-[(2,4,5-trifluorophenyl)methyl]-1,3,5-triazinane-2,4-dione monofumaric acid

分子式: C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

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

7 錠 [7 錠 (PTP) × 1]

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: [<sup>14</sup>C]-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シ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シ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://med.shionogi.co.jp/>

## 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

\*\*2023年12月改訂(第10版)  
\*2023年10月改訂(第8版)

注意-緊急承認医薬品

日本標準商品分類番号  
87625

貯法: 室温保存  
\*有効期間: 3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<sup>注)</sup>

承認番号 30400AMX00205000  
販売開始 2022年11月

# ゾコーバ<sup>®</sup>錠 125mg

## XOCOVA<sup>®</sup> 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、スボレキサント、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 4.4mm		
質量	約 346mg		
識別コード	⑦ 711 : 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

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[2.4, 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 ペプリジル塩酸塩水和物 (ペプリコール) [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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イバブラジン塩酸塩 (コララン) [2.2 参照]	過度の徐脈があらわれることがある。	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。
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。	
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。	
スポレキサント (ベルソムラ) [2.2 参照]	スポ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 (ミコブチン) [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 (アテムバス) [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。	
アバルタミド (アーリーダ) カルバマゼピン (テグレートル) [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。	



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) リファンピシム (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、パノビノスタッ 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 アプレビタント 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 ジェノゲスト		
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。
ア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		
ビンカルカロイド系抗 悪性腫瘍剤 ビンクリスチン硫酸 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 化が阻害されると考え られる。
ダビガトランエテキシ ラートメタンスルホン酸 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、フェノバルビタール、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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

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

カンクイザルに本薬を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<sup>1)</sup>。

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<sup>2)</sup>を表16-1に示す。

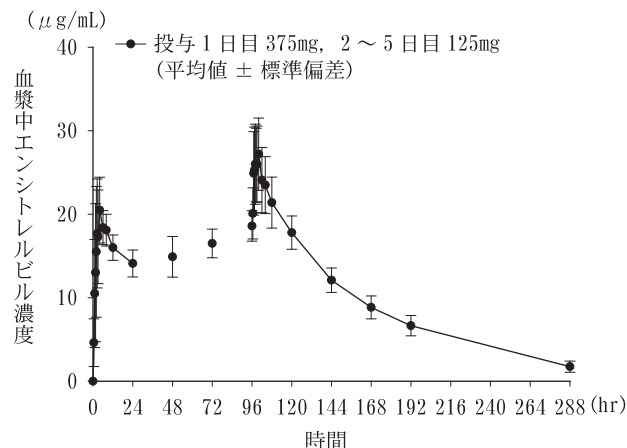


図16-1 反復投与時の平均血漿中濃度推移（健康成人）

表16-1 反復投与時の薬物動態パラメータ

投与日	例数	Cmax <sup>*1</sup> (μg/mL)	Tmax <sup>*2</sup> (hr)	AUC <sub>0-τ</sub> <sup>*1</sup> (μg·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> <sup>*1</sup> (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<sup>3)</sup>したときの薬物動態パラメータ<sup>3)</sup>を表16-2に示す。

表16-2 375mg単回投与時<sup>3)</sup>の薬物動態パラメータ

食事条件	例数	Cmax <sup>*1</sup> (μg/mL)	Tmax <sup>*2</sup> (hr)	AUC <sub>0-inf</sub> <sup>*1</sup> (μg·hr/mL)
空腹時	13	21.4 (23.5)	2.50 (1.50, 4.00)	1236 (23.2)
食後 <sup>*3</sup>	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<sup>4)</sup> (*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<sup>5)</sup>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ロ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<sup>5)</sup>。

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<sup>6)</sup>。

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<sup>5)</sup>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<sup>5)</sup>。

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トポリペプチド (OATP) 1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポート (OAT) 3 及び有機カチオントランスポート (OCT) 1 を阻害する<sup>7)</sup>。[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ビルの影響を表 16-3 に示す<sup>8)</sup>。[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ビルの影響

併用薬	用法・用量			例数	併用薬の単独投与時に対する比 <sup>*1</sup>	
	本薬	併用薬	評価日		Cmax	AUC <sub>0-inf</sub>
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	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) <sup>*2、注</sup>	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) <sup>注</sup>	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」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 症状が快復するまでの時間 (※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、快復の定義は 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。

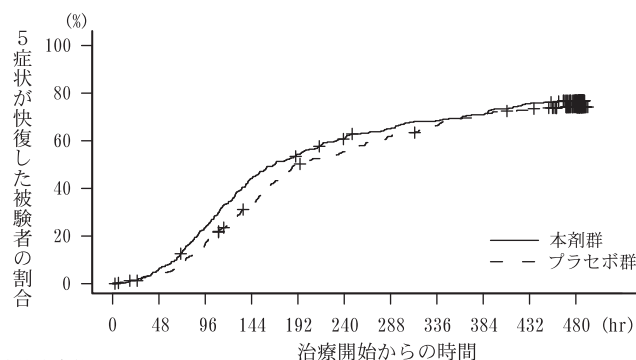
- ・ SARS-CoV-2 による感染症の発症前から存在した既存症状で、ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していると被験者が判断した症状については、ベースライン時の重症度が重度のものは中等度以下、中等度のものは軽度以下、軽度のものは軽度以下へ重症度が改善又は維持した状態となること。
- ・ SARS-CoV-2 による感染症の発症前から存在した既存症状で、ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していないと被験者が判断した症状については、ベースライン時の重症度が重度のものは重度以下、中等度のものは中等度以下、軽度のものは軽度以下へ重症度が維持又は改善した状態となること。
- ・ 上記以外の症状 [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<sup>9)</sup>。

表 17-1 主要評価項目の結果

	本剤群	プラセボ群
例数 <sup>a)</sup>	336	321
快復数	254	233
SARS-CoV-2 による感染症の 5 症状が快復するまでの時間 (hr) の中央値	167.9	192.2
p 値 <sup>b)</sup>	0.0407	
ハザード比 [95%信頼区間] <sup>c)</sup>	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。



未快復者数

本剤群	336	314	255	186	151	128	113	102	94	79	55
プラセボ群	321	304	265	208	158	139	119	104	89	83	52

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 <sup>a)</sup> 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) <sup>b)</sup> のうち、中等度 (スコア 2) <sup>c)</sup> 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 <sub>2</sub> 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<sup>9)</sup>。

## 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<sup>10)</sup>。

### 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 (EC<sub>50</sub> 値) は、VeroE6/TMPRSS2 細胞で 0.22~0.52 μmol/L、HEK293T/ACE2-TMPRSS2 細胞で 0.026~0.064 μmol/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 EC<sub>90</sub> は 0.117 μmol/L であった<sup>11)</sup>。

#### 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<sup>12)</sup>。

### 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<sup>13)</sup>。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<sup>14)</sup>。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<sup>15)</sup>。

## 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

(Ensitrelvir Fumaric Acid) (JAN)

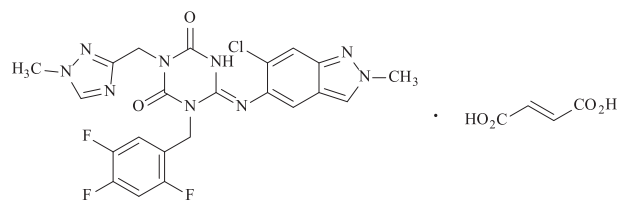
化学名: (6E)-6-[(6-Chloro-2-methyl-2H-indazol-5-yl)imino]-3-[(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-1-[(2,4,5-trifluorophenyl)methyl]-1,3,5-triazinane-2,4-dione monofumaric acid

分子式: C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

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

7 錠 [7 錠 (PTP) × 1]

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: [<sup>14</sup>C]-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asje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asje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://med.shionogi.co.jp/>

## 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

令和6年1月23日

令和5年度第14回医薬品等安全対策部会安全対策調査会

参考資料3

# ゾコーバ<sup>®</sup>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8月22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】
<a href="#">アナフィラキシー</a>	<a href="#">催奇形性</a>	<a href="#">中等度以上の肝機能障害患者での安全性</a>
1.2. 有効性に関する検討事項		
<a href="#">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</a>		

↓ 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
<a href="#">市販直後調査</a>
<a href="#">一般使用成績調査</a>
<a href="#">肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験</a>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<a href="#">国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221試験）</a>

↓ 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
<a href="#">市販直後調査による情報提供</a>
<a href="#">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）</a>
<a href="#">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」に関するお願い）の作成と提供</a>
<a href="#">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にご家族のみなさまへ）の作成と提供</a>

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"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol>		
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5年7月20日

変更内容の概要：

1. 医療従事者向け資材（ゾコーバ錠「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）の改訂（軽微な変更）
2. 患者向け資材（ゾコーバ錠を処方された女性の患者さんご家族のみなさまへ）の改訂（軽微な変更）

変更理由：

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	
アナフィラキシー	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内製造販売後に本剤との因果関係が否定できないアナフィラキシーの症例が集積したことから、重要な特定されたリスクに設定した。
	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 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 1. 一般使用成績調査 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動に加え一般使用成績調査を通じて情報を収集し、アナフィラキシーの発現状況を把握する。
	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「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 本リスクに関する情報を医療従事者及び患者に提供することで、本剤の適正使用の理解を促し、安全性の確保を図るため。

重要な潜在的リスク

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。

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。

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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 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。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b>  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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b>  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><b>【安全性検討事項】</b> アナフィラキシー</p> <p><b>【目的】</b> 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><b>【実施計画】</b> 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><b>【実施計画の根拠】</b> 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><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> </ul> <p><b>【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】</b> 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"> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> </ul>
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><b>【安全性検討事項】</b> 中等度以上の肝機能障害患者での安全性</p> <p><b>【目的】</b> 肝機能障害患者における薬物動態を評価する</p> <p><b>【実施計画】</b> 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><b>【実施計画の根拠】</b> 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><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 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。</li></ul> <p><b>【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】</b></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"><li>・ 追加のリスク最小化策の策定要否について検討を行う。</li></ul>
---

### 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）
<p>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。</p> <p><b>【目的】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 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。</li><li>・ 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有効性を探索する。</li></ul> <p><b>【実施計画】</b></p> <p>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を主要評価項目、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を主要な副次評価項目とした。無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者に対して、主要評価項目は設定しない。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 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。</li></ul> <p><b>【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】</b></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"><li>・ 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。</li></ul>



#### 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><b>【目的】</b> 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"> <li>・ 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</li> </ul> <p><b>【具体的な方法】</b> 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"> <li>・ ゴコーバ®錠 125mg による治療に係る同意説明文書</li> <li>・ 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</li> </ul> <p><b>【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】</b> 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>	<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」に関するお願い）の作成と提供</p>
<p><b>【安全性検討事項】</b> 催奇形性</p> <p><b>【目的】</b> 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><b>【具体的な方法】</b> 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"> <li>・ 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」に関するお願い</li> </ul> <p><b>【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】</b> 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>	

患者向け資材（ゾコーバ<sup>®</sup>錠 125mg を処方された女性の患者さんにご家族のみなさまへ）の作成と提供

【安全性検討事項】

催奇形性

【目的】

「妊娠する可能性のある女性」に対して、妊娠に係る注意喚起をより認知いただくために、患者に提供し、適正使用を推進する。

【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。

- ・ ゾコーバ<sup>®</sup>錠 125mg を処方された女性の患者さんにご家族のみなさまへ

【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。

## 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 12 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	終了	作成済(2023 年 6 月提出)

### 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	実施中
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	実施中
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」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	実施中
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にご家族のみなさまへ）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	実施中

# ゾコーバ®錠 125mg による治療に係る同意説明文書

2023年7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。

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。
- 症状が良くなった場合でも5日間飲み切ってください。
  - ◇ 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。
  - ◇ 残った薬は保管せず、患者さん自身で廃棄又は薬剤師にお渡ししてください。
  - ◇ 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 (オベプリム)
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	・スポレキサント (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 (ミコブテイン)

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

### 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。

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、人での影響はわかっていませんが、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っていませんが、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。

- 現在、妊娠中又は妊娠している可能性がある場合には、本剤を服用できません。少しでも可能性がある場合は、必ず医師、薬剤師又は看護師にお伝えください。

◇ 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。避妊をしていても妊娠していないとは限りません。

◇ 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。

◇ 実際に、本剤を服用した後で妊娠していたことがわかった事例があります。

- 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

本剤の服用により、アナフィラキシーがあらわれる可能性があります。

- ▶ アナフィラキシーは、本剤を1回服用しただけでも発現する可能性があります。
- ▶ 発疹、蕁麻疹又はその他の皮膚症状、急に脈拍がはやくなる、のみこみにくい、息が苦しい、くちびる・舌・顔などが腫れる、喉が絞まる感覚、声がかすれる、その他上記以外のアレルギー反応の症状などの初期症状があらわれた際には、本剤を中止し、担当の医師、薬剤師又は看護師にご相談ください。

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

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

- ・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  
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、人での影響はわかっていないが、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
- ・現在、妊娠中又は妊娠している可能性が少しでもある場合には、必ず申し出ること
  - ◇ 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。避妊をしていても妊娠していないとは限らないこと
  - ◇ 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
  - ◇ 実際に、本剤を服用した後で妊娠していたことがわかった事例があること
- ・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。

※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服用できないことを確認しました。

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<sup>®</sup>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

**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服用できません**

## 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日間は感染性のウイルスを排出しているといわれています。
- 特に発症後5日間は他人に感染させるリスクが高いことから、新型コロナウイルスに感染した場合、発症日を0日目として5日間は外出を控えることが推奨されています。また、5日目に症状が続いていた場合は、熱が下がり、痰や喉の痛みなどの症状が軽快して24時間程度が経過するまでは、外出を控え様子を見るのが推奨されています。
- 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<sup>®</sup>錠の効果について

ゾコーバ<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>錠の服用をはじめるときにあたって

以下の①～④に該当する場合は、ゾコーバ<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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(ラツォーダ)
- 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(プリリンタ)
- 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(オペプリム)

## 【ゾコーバ®錠服用中は使用できない薬剤(続き)】

- 降圧薬:アゼルニジピン(カルブブロック)、アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシミル(レザルトス配合錠)
- 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:リバーロキサパン(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)

## 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。

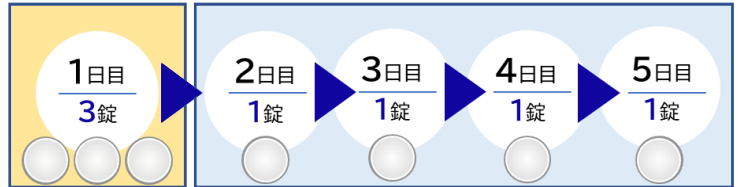
ゾコーバ®錠は、動物実験で、ウサギの胎児に催奇形性が認められており、人での影響はわかっていませんが、妊娠中に服用することで、胎児奇形を起こす可能性があります。

- 現在、妊娠中又は妊娠している可能性がある場合には、ゾコーバ®錠を服用できません。少しでも可能性がある場合は、必ず医師、薬剤師又は看護師にお伝えください。
  - 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。避妊をしていても妊娠していないとは限りません。
  - 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。
  - 実際に、ゾコーバ®錠を服用した後で妊娠していたことがわかった事例があります。
- 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。

### ◆ 授乳中の女性はゾコーバ®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。
- 症状が良くなった場合でも5日間飲み切ってください。
  - 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。
  - 残った薬は保管せず、患者さん自身で廃棄又は薬剤師にお渡しください。
  - 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。

## ゾコーバ®錠の副作用について

- **重大な副作用:**  
アナフィラキシー
  - 主な自覚症状:発疹、蕁麻疹、又はその他の皮膚症状、急に脈拍がはやくなる、のみこみにくい、息が苦しい、くちびる・舌・顔などが腫れる、喉が絞まる感覚、声がかすれる など
  - このような症状があらわれた場合には、ゾコーバ®錠の投与を中止し、すぐに医師、薬剤師又は看護師にご相談ください。
- **その他の副作用:**  
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、発疹、そう痒、悪心、嘔吐、下痢、腹部不快感、頭痛、脂質異常症、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相談してください。

製造販売元【文献請求先及び問い合わせ先】



SHIONOGI

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108 TEL 0120-956-734

®:登録商標 禁無断転載  
©2022-2023 SHIONOGI  
XCV-C-0001(V07) 審715469  
2023年7月作成

# ゾコーバ<sup>®</sup>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」に関するお願い

ゾコーバ<sup>®</sup>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、人での影響はわかっていませんが、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。
- **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。避妊をしていても妊娠していないとは限りません。
  - － 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。
  - － 実際に、本剤を服用した後で妊娠していたことがわかった事例があります。
- 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。
- 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でのご相談が可能です。相談申し込みの詳しい手順についてはお問い合わせください(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。
- 患者さんの服薬状況を確認してください。
- 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。
  - － 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。
  - － 残った薬は保管せず、患者さん自身で廃棄又は薬剤師にお渡す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。

## 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

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[2.4、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<sup>®</sup>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



**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この薬を服用できません。**

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、人での影響はわかっていませんが、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。



**現在、妊娠中又は妊娠している可能性がある場合には、本剤を服用できません。少しでも可能性がある場合は、必ず医師、薬剤師又は看護師に申し出てください。**

**－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。避妊をしていても妊娠していないとは限りません。**

－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。  
－実際に、本剤を服用した後で妊娠していたことがわかった事例があります。



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。



症状が良くなった場合でも5日間飲み切ってください。

－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。

－残った薬は保管せず、患者さん自身で廃棄又は薬剤師にお渡しください。

－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。

# ゾコーバ®錠125mgを処方された 女性の患者さんにご家族のみなさまへ

**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  
このおくすりを服用できません。**

このおくすりは、動物実験で、ウサギの胎児に催奇形性が認められており、人での影響はわかっていませんが、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。

- 現在、妊娠中又は妊娠している可能性がある場合には、このおくすりを服用できません。少しでも可能性がある場合は、必ず医師、薬剤師又は看護師にお伝えください。
- － 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。避妊をしていても妊娠していないとは限りません。
- － 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。
- － 実際に、このおくすりを服用した後で妊娠していたことがわかった事例があります。
- 症状が良くなった場合でも5日間飲み切ってください。
- － 万が一、おくすり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。
- － 残ったおくすりは保管せず、患者さん自身で廃棄又は薬剤師にお渡ししてください。
- － 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してください。
- 妊娠する可能性のある女性は、このおくすり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。
- このおくすり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。
- 万が一、服用開始後に妊娠が判明した場合には、妊娠と薬情報センターでのご相談が可能です。相談申し込みの詳しい手順についてはお問い合わせください(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にご相談ください。

妊娠と薬情報センターはこちら



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



XCV-C-0014 (V03)  
審 181700  
2023年8月作成