

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5年8月20日)
(推定使用者数 : 527374 (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 (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 3 回】

[収集期間：令和 4 年 11 月 24 日～令和 5 年 8 月 20 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、2022 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。

その一つとして、令和 4 年 11 月 24 日よりお願いしておりました「ゾコーバ錠 125 mg」の市販直後調査は、令和 5 年 5 月 23 日をもちまして、6 ヶ月間の調査を終了し、[市販直後調査最終成績のご報告](#)及び[市販直後調査終了のご案内](#)と共に今後も引き続き、「緊急承認条件」の遵守をお願い申し上げます。

一方、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は、定期的に集計のうえ「安全性情報の報告書」として引き続きご報告させていただいております。ご診療の一助になれば幸いに存じます。

また、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（9～10 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お願い申し上げます。

今後とも、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、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	527,374	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	22
副作用件数	27

収集期間：令和4年11月24日～令和5年8月20日

MedDRA/J version (26.0)

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
免疫系障害	3	3
アナフィラキシー反応		2
* アナフィラキシーショック		1
代謝および栄養障害	1	1
* 低血糖		1
神経系障害	3	3
頭痛		1
* 意識消失		1
* てんかん		1
血管障害	1	1
* 低血圧		1
胃腸障害	6	8
* 血便排泄		1
* メレナ		1
下痢		2
* 麻痺性イレウス		1
悪心		1
嘔吐		2
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	1	1
* 急性汎発性発疹性膿疱症		1
腎および尿路障害	1	1
* 急性腎障害		1
妊娠、産褥および周産期の状態	1	1
* 流産		1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2
* 低体温		1
* 全身性浮腫		1
臨床検査	2	3
* アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		1
* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1
* 肝機能検査異常		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	1722
副作用件数	2270

収集期間：令和4年11月24日～令和5年8月20日

MedDRA/J version (26.0)

器官別大分類 副作用名	非重篤	
	例数	件数
感染症および寄生虫症	10	10
* 外陰部腔カンジダ症		1
* 中耳炎		1
* 胃腸炎		1
* 急性副鼻腔炎		1
* 咽頭炎		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	26	26
* 食欲減退		25
* 低カリウム血症		1
精神障害	16	16
* 不安		1
* 幻覚		3
* 幻聴		1
* 異常行動		2
* 不眠症		7
* 異常な夢		1
* 悪夢		1
神経系障害	359	379
* 嗅覚錯誤		3
* 嗅覚障害		1
* 三叉神経痛		1
頭痛		279
* 片頭痛		1
* 振戦		3
* 意識レベルの低下		3
* 意識消失		1
* 傾眠		4
* 失神		3
* 浮動性めまい		34
* 体位性めまい		2
頭部不快感		5
* 感覚鈍麻		20
* 錯感覚		1
* 味覚不全		6
* 味覚減退		1
* 肋間神経痛		1
* 味覚障害		10
眼障害	11	11
* 眼痛		1
* 眼瞼浮腫		1
* 眼瞼腫脹		2
* 眼の異常感		1

器官別大分類 副作用名	非重篤	
	例数	件数
* 羞明		2
* 複視		1
* 光視症		1
* 霧視		1
* 視力障害		1
耳および迷路障害	6	7
* 耳介腫脹		1
* 聴力低下		1
* 耳鳴		1
* 回転性めまい		1
* 耳痛		2
* 耳不快感		1
心臓障害	11	11
* 上室性頻脈		1
* 動悸		10
血管障害	9	10
* 末梢冷感		1
* 血圧変動		1
* 低血圧		3
* 潮紅		1
* ほてり		1
* 表在静脈隆起		1
* 蒼白		2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36	44
* 喘息		1
* 呼吸困難		11
* 過換気		1
* 咳嗽		10
* 喉頭障害による呼吸困難		1
* 鼻出血		1
* 鼻乾燥		1
* 鼻そう痒症		1
* 鼻閉		1
* 咽頭腫脹		1
* しゃっくり		1
* 咽喉乾燥		1
* 発声障害		2
* 鼻漏		3
* 鼻痛		1
* 口腔咽頭不快感		1
* 口腔咽頭痛		6
胃腸障害	957	1111
* 胃腸障害		2
* 血便排泄		6
下痢		495
* 便秘		4
* 消化不良		2
* おくび		1
* 変色便		1
軟便		39
* 腹部膨満		3
* 腹痛		44
* 下腹部痛		1
* 上腹部痛		15

器官別大分類 副作用名	非重篤	
	例数	件数
腹部不快感		18
悪心		298
嘔吐		163
口唇炎		1
* 口唇腫脹		2
* 口腔腫脹		1
* 口腔内不快感		2
* 口の感覚鈍麻		3
* 口の錯感覚		3
* 流涎過多		2
* 舌腫脹		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	438	466
蕁麻疹		73
* 皮膚しわ		1
水疱		1
* 皮膚乾燥		1
* 皮膚疼痛		1
丘疹		2
* 皮膚障害		1
* アトピー性皮膚炎		2
湿疹		34
* 皮膚刺激		1
手皮膚炎		1
薬疹		51
紅斑		22
そう痒症		54
発疹		207
丘疹性皮疹		2
* 冷汗		3
* 多汗症		8
* 爪変色		1
筋骨格系および結合組織障害	12	12
* 関節痛		1
* 筋肉痛		2
* 筋痙縮		3
* 筋緊張		1
* 側腹部痛		1
* 四肢痛		2
* 筋骨格硬直		2
腎および尿路障害	10	12
* 着色尿		1
* 血尿		3
* 排尿困難		3
* 頻尿		2
* 尿閉		2
* 腎臓痛		1
生殖系および乳房障害	34	36
* 月経中間期出血		21
* 月経障害		4
* 不規則月経		1

器官別大分類 副作用名	非重篤	
	例数	件数
* 過長過多不規則月経		1
* 頻発月経		1
* 重度月経出血		2
* 性器出血		1
陰部そう痒症		1
* 性器分泌物		1
* 腔出血		2
* 閉経後出血		1
一般・全身障害および投与部位の状態	89	95
* 低体温		7
* 発熱		23
* 無力症		2
* 疲労		1
* 倦怠感		22
* 歩行障害		2
* 顔面腫脹		6
* 末梢腫脹		2
* 体調不良		2
* 粘膜乾燥		1
* 顔面浮腫		4
* 浮腫		1
* 末梢性浮腫		1
* 胸部不快感		1
* 胸痛		4
* 疼痛		4
* 悪寒		3
* 異常感		4
* 熱感		2
* 口渇		3
臨床検査	16	19
* 血圧低下		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
* 好酸球数増加		1
* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1
血中コレステロール減少		2
* 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
薬物濃度増加		1
* 体温低下		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7月改訂 [第5版：国購入品（凸錠）、6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、新たな症例は集積していません。

<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」：『「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性」に関するお願い』及び「患者向け資材」：「ゾコーバ®錠 125mg を処方された女性の患者さんとご家族のみなさまへ」の作成及び提供を行う。</p>

【添付文書からの抜粋】2023年7月改訂 [第5版：国購入品（凸錠）、6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7月20日付「[市販後安全性情報に関するご報告【第2回】](#)」において、本剤投与前に妊娠に係る確認がされ、同意書を取得されているものの、本剤投与後に妊娠が確認された症例が7例（疑い1例含む）集積されていることをご報告いたしました。その後、さらに8症例（疑い2例含む）が集積されております（本剤の市販後で計15例、疑い3例含む）。そのうち2症例は、これまでの症例と同様に医療従事者から弊社に自発報告にて情報提供された症例です。それ以外の6症例は、2023年7月上旬～8月上旬に、妊娠に係る資材に記載している「妊娠と薬情報センター」に連絡があった症例であり、本報告の情報収集期間中（2023年8月20日まで）に、「妊娠と薬情報センター」から弊社に情報提供いただき、詳細調査を予定している症例です。

8症例の資材活用状況を確認しましたところ、弊社への自発報告2例及び「妊娠と薬情報センター」に連絡された症例のうち3例（計5例）は、「[市販後安全性情報に関するご報告【第1回】](#)」にてご案内申しあげました患者さんに「妊娠している可能性」をより深く考えてもらえるように改訂した資材の配布以降に本剤が処方されていましたが、「妊娠している可能性」を申告しただけなかつた事例になります。また、弊社への自発報告2例のうち1例においては、「[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](#)」が患者さんに提供されていませんでした。

改訂した資材を用いても「妊娠している可能性」を申告しただけでない原因の一つとして、「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」とお考えの患者さんがいらっしゃる事が考えられますが、資材に記載しているとおり、

- ✓ 「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。」

ので、実際に、本剤投与後に妊娠していることが判明した報告が続いています。

「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、改訂した「事前チェックリスト」の記載内容についてより具体的に患者さんにお示いただくことが「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、時間をかけた丁寧なご説明及びご確認をお願いいたします。

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。

また、引き続き「妊娠する可能性のある女性」への投与に際し、「事前チェックリスト」活用の励行及び確認の手順の順守（下記）を徹底いただきますよう重ねて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

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）」

なお、上述した妊娠事例15例のうち1例においては、流産されたことが確認されました。本剤の影響について、報告医師は「不明」と判断されています。企業としましては、自然流産^{*}の可能性もありますが、本剤の影響については「不明」と判断しています。他の症例において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

<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】 <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動・ 追加の医薬品安全性監視活動として、「肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験※」を実施する。
リスク最小化活動の内容：	【内容】 <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「9.3 肝機能障害患者」の項及び「患者向医薬品ガイド」に記載して注意喚起を行う。

※肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験

【目的】肝機能障害患者における薬物動態を評価する

【実施計画】

実施国：米国

実施期間：2022年7月～2022年11月

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

実施方法：オープンラベル、非ランダム化、並行群間比較試験

観察期間：本剤の投与開始から21日間

報告書作成予定：2023年12月

【添付文書からの抜粋】2023年7月改訂 [第5版：国購入品（凸錠）、6版：一般流通品（薬価収載品）共通]

9.特定の背景を有する患者に関する注意

(略)

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.3.1 肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

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

9.3.2 重度の肝機能障害患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）

投与は推奨されない。本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。

9.3.3 中等度の肝機能障害患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験を実施中です。

市販後において、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5例集積されましたが、副作用等は発現していません。

XCV-X-13(C1)

令和5年8月作成