

－ 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。－

## 電子添文・医薬品リスク管理計画書改訂のお知らせ

2024-3

2024年3月

製造販売元

塩野義製薬株式会社

抗 SARS-CoV-2 剤

劇薬、処方箋医薬品<sup>注1)</sup>

# ゾコーバ<sup>®</sup>錠 125mg

エンシトレルビル フマル酸錠

(国購入品：第11版に対応、一般流通品（薬価基準収載品）：第12版に対応)

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

※バーコードは、「添文ナビ」に対応している「GS1バーコード」です。



(01)14987087042969



(01)14987087043065

このたび、標記製品の電子化された添付文書（以下、電子添文）及び医薬品リスク管理計画書（以下、RMP）を改訂いたしましたのでお知らせ申し上げます。

ご使用に際しましては、改訂内容及び最新の電子添文をご参照くださいますようお願い申し上げます。

電子添文及びRMPは、弊社ホームページ (<https://med.shionogi.co.jp/products/medicine.html>) もしくは独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）のホームページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて入手できますが、紙媒体が必要な場合は弊社MRまでご連絡ください。

本剤は2022年11月22日の緊急承認後、2024年3月5日に医薬品製造販売承認（以下、通常承認）を取得しました。この通常承認に伴い、以下のとおり電子添文及びRMPを改訂しました。

### 1. 電子添文

改訂内容（      、      部分を改訂しました。）

緊急承認から通常承認への変更に伴う自主改訂

改訂後（該当部分）	改訂前（該当部分）
記載なし	<p><b>注意 - 緊急承認医薬品</b></p> <p>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。</p>
<p>7. 用法・用量に関連する注意</p> <p>SARS-CoV-2 による感染症の症状が発現してから <u>72 時間以内に投与を開始すること。臨床試験において、症状発現から 72 時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。</u> [17.1.1 参照]</p>	<p>7. 用法・用量に関連する注意</p> <p>SARS-CoV-2 による感染症の症状が発現してから <u>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確認された。</u> [17.1.1 参照]</p>

改訂後（該当部分）	改訂前（該当部分）												
<p>9. 特定の背景を有する患者に関連する注意</p> <p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>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]</p> <p>9.3 肝機能障害患者</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） <u>重度の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。</u></p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関連する注意</p> <p>9.2 腎機能障害患者 <u>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。</u></p> <p>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]</p> <p>9.3 肝機能障害患者 <u>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。</u></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） <u>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。</u></p> <p>9.3.3 <u>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）</u> <u>本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</u></p>												
<p>10. 相互作用</p> <p>本剤はチトクローム P450 3A（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]</p> <p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="167 1099 775 1232"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>イトラコナゾール</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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。	<p>10. 相互作用</p> <p>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]</p> <p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="813 1099 1422 1232"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>イトラコナゾール</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
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。											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
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。											
<p>16. 薬物動態</p> <p>16.4 代謝</p> <p><u>健康成人男性 6 例に<sup>[14C]</sup>-エンシトレルビル フマル酸 375mg を空腹時単回投与したとき、血漿中では主に未変化体が検出され、代謝物としてエンシトレルビルのクロル付加体が検出された。尿中及び糞便中では主に未変化体が検出された（外国人データ）。</u></p> <p><u>また、in vitro 代謝試験の結果、尿及び糞便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及びインダ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。</u></p> <p>16.5 排泄</p> <p><u>健康成人男性 6 例に<sup>[14C]</sup>-エンシトレルビル フマル酸 375mg を空腹時単回投与したとき、投与量の 64.8%及び 25.8%がそれぞれ糞便中及び尿中に排泄された。未変化のエンシトレルビルの糞便中排泄率は投与量の 50.7%、尿中排泄率は投与量の 19.0%であり、投与量の 18.7%（糞便中に投与量の 12.0%、尿中に投与量の 6.8%）が代謝物として排泄された（外国人データ）。</u></p> <p>16.6 特定の背景を有する患者</p> <p>16.6.1 腎機能障害患者</p> <p><u>軽度（60 ≤ 推算糸球体ろ過量[eGFR] &lt; 90mL/min）、中等度（30 ≤ eGFR &lt; 60mL/min）、重度（eGFR &lt; 30mL/min）の腎機能障害患者各 8 例に本剤（エンシトレルビルとして 375mg）を単回経口投与したときの薬物動態の比較を表 16-3 に示す。軽度、中等度及び重度腎機能障害患者のエンシトレルビルの AUC は、健康成人と比較し</u></p>	<p>16. 薬物動態</p> <p>16.4 代謝</p> <p><u>健康成人にエンシトレルビル フマル酸（懸濁剤）を単回経口投与したとき、血漿中では主に未変化のエンシトレルビルが検出され、代謝物としてエンシトレルビルのクロル付加体が検出された。尿中では主に未変化のエンシトレルビルが検出され、代謝物としてエンシトレルビルのトリアゾール脱メチル体は検出された。</u></p> <p><u>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。</u></p> <p>16.5 排泄</p> <p><u>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。</u></p> <p>16.6 特定の背景を有する患者</p> <p>記載なし</p>												

## 改訂後（該当部分）

てそれぞれ 1.44 倍、1.49 倍及び 1.60 倍であった（外国人データ）。[9.2 参照]

表 16-3 腎機能障害患者と健康成人との薬物動態比較

投与群	例数	C <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (μg/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> <sup>*1</sup> (μg・hr/mL)	健康成人に対する比 <sup>*2</sup>	
				C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-inf</sub>
健康成人	8	15.5 (34.7)	996.0 (26.0)	-	-
腎機能障害	軽度	20.5 (18.9)	1432 (20.8)	1.32 (1.04-1.68)	1.44 (1.17-1.76)
	中等度	20.5 (12.6)	1483 (26.0)	1.33 (1.06-1.66)	1.49 (1.19-1.86)
	重度	17.2 (19.8)	1596 (26.1)	1.11 (0.87-1.42)	1.60 (1.28-2.01)

※1：幾何平均値（%変動係数）

※2：幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）

## 16.6.2 肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh 分類 A）肝機能障害患者 9 例及び中等度（Child-Pugh 分類 B）肝機能障害患者 8 例に本剤（エンシトレルビルとして 375mg）を単回経口投与したときの薬物動態の比較を表 16-4 に示す。軽度及び中等度肝機能障害患者のエンシトレルビルの AUC は、健康成人と比較してそれぞれ 1.03 倍及び 0.87 倍であった（外国人データ）。[9.3 参照]

表 16-4 肝機能障害患者と健康成人との薬物動態比較

投与群	例数	C <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (μg/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> <sup>*1</sup> (μg・hr/mL)	健康成人に対する比 <sup>*2</sup>	
				C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-inf</sub>
健康成人	8	20.5 (15.1)	1150 (24.4)	-	-
肝機能障害	軽度	18.2 (17.0)	1180 (30.1)	0.89 (0.77-1.02)	1.03 (0.81-1.29)
	中等度	15.3 (30.4)	1003 (24.6)	0.74 (0.60-0.91)	0.87 (0.71-1.08)

※1：幾何平均値（%変動係数）

※2：幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）

## 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及びエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響を表 16-5 及び表 16-6 に示す。[8.、10.、10.2 参照]

表 16-5 併用薬の薬物動態に及ぼすエンシトレルビルの影響（省略）

表 16-6 エンシトレルビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	投与量		例数	本薬の単独投与時に対する比 <sup>*1</sup>			
	併用薬	本薬		本薬投与 1 日目		本薬投与 5 日目	
				C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-τ</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-τ</sub>
イトラコナゾール	200mg 1 日 1 回 <sup>*2</sup>	1 日目	14	1.05 (0.98, 1.14) <sup>*4</sup>	1.10 (1.03, 1.18) <sup>*4</sup>	1.24 (1.18, 1.30) <sup>*4</sup>	1.31 (1.26, 1.38) <sup>*4</sup>
		375mg、 2~5 日目					
カルバマゼピン	300mg 1 日 2 回 <sup>*3</sup>	125mg (本剤)	14	0.92 (0.66, 1.28) <sup>*5</sup>	0.79 (0.63, 0.99) <sup>*5</sup>	0.62 (0.55, 0.69) <sup>*5</sup>	0.54 (0.50, 0.59) <sup>*5</sup>

※1：幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）

※2：イトラコナゾールは投与 1 日目のみ 1 日 2 回投与

※3：カルバマゼピンは 1~3 日目は 100mg を 1 日 2 回投与、4~7 日目は 200mg を 1 日 2 回投与し、8 日目から 300mg を 1 日 2 回投与

※4：併用時 13 例

※5：併用時 3 例

## 18. 薬効薬理

## 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

## 改訂前（該当部分）

## 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。[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（省略）

## 18. 薬効薬理

## 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

改訂後（該当部分）	改訂前（該当部分）
<p>系統)、lambda 株 (C.37 系統)、mu 株 (B.1.621 系統) 及び omicron 株 (BA.1.18、BA.1.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.2.75、BA.4.1、BA.4.6、BA.5.2.1、BE.1、BF.7、BF.7.4.1、BQ.1.1、CH.1.1.11、XBB.1、XBB.1.5、XBB.1.9.1、XBB.1.16、XBF 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 0.22~0.99 μmol/L、HEK293T/ACE2-TMPRSS2 細胞で 0.026~0.064 μmol/L であった。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) 及び omicron 株 (BA.1.18 及び BE.1 系統)] に対する EC<sub>90</sub> は 0.0514~0.195 μmol/L であった。</p> <p>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Ⅲ相パートにおいて、本剤群 345 例中、ベースライン前後で塩基配列解析が可能であった被験者 204 例のうち、19 例で本剤投与後に 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、本剤群において 2 例以上認められたアミノ酸変異は M49L (12 例)、M49I (3 例)、S144A (2 例) であり、M49L 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、それぞれ 17 倍又は 9.2 倍の感受性低下を示した。</p>	<p>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。</p> <p>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。</p>
<p>21. 承認条件 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p>	<p>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。</p>

( 印、 : 改訂箇所、 印 : 削除箇所)

## 改訂理由の解説

### (1) 冒頭、「承認条件」の項

通常承認に伴い、同意文書取得に関する承認条件等が解除されました。

### (2) 「用法・用量に関連する使用上の注意」

本剤の臨床試験における有効性は、症状発現から 72 時間以内に投与開始された患者において確認されていますので、72 時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータが得られていないことを明確にしました。

### (3) 「特定の背景を有する患者に関する注意」の項

腎機能障害患者及び肝機能障害患者対象の臨床薬理試験の結果を反映しました。  
また、試験結果は「薬物動態」の「特定の背景を有する患者」の項に記載しました。

### (4) 「相互作用」の項

本剤と併用薬の薬物相互作用試験の結果に基づき、「併用注意」に記載しているイトラコナゾールの機序・危険因子を改訂しました。  
また、試験結果は「薬物動態」の「薬物相互作用」の項に記載しました。

### (5) 「薬効薬理」の項

最新データの反映、記載整備を行いました。

## 2. RMP

「肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験」の結果に基づき、「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。また、「国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）」の結果に基づき、「軽症/中等症の SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性」が確認できましたので、「有効性に関する検討事項」から削除しました。

次に、医薬品安全性監視計画の概要うち、「市販直後調査」及び「肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験」、有効性に関する調査・試験の計画の概要である「国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）」が終了しましたので、削除しました。

さらに、通常承認に伴い、同意文書取得に関する承認条件等が解除されましたので、「追加のリスク最小化活動」として設定していましたが「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）」を削除しました。

ただし、催奇形性のリスクに変更はありませんので、「妊婦・妊娠している可能性のある女性・妊娠する可能性のある女性」への投与に際しては、引き続き、「医療従事者向け資材」及び「患者向け資材」の活用をお願いいたします。

### RMP の概要

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】
アナフィラキシー	催奇形性	なし
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

#### ↓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
一般使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

#### ↓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
医療従事者向け資材（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）の作成と提供
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



弊社製品との因果関係が疑われる「副作用等」の発現が認められました際には、適時、弊社 MR もしくは「医療用医薬品有害事象情報連絡フォーム」にてご連絡いただきますようお願い申し上げます。以下の URL 又は QR コードからアクセスいただけます。

「医療用医薬品有害事象情報連絡フォーム」

<https://fofa.jp/song/a.p/124/>



医薬品の外箱や本文書に記載された GS1 バーコードを電子添文読み取りアプリ「添文ナビ」で読み取るにより PMDA のホームページの電子化された添付文書を閲覧することが可能です。「添文ナビ」のインストール方法及び GS1 バーコードの読み取り方法については、日本製薬団体連合会のホームページ (<http://www.fpmaj.gr.jp/Library/eMC/index.htm>) をご参照ください。

----- 問合せ先 -----

製造販売元



SHIONOGI

**塩野義製薬株式会社**

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

XCV-G-3(A1)