

貯 法：室温保存  
有効期間：2年抗 SARS-CoV-2 剤  
エンシトレルビル フマル酸錠  
劇薬、処方箋医薬品<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、スポレキサント、タダラフィル（アドシルカ）、バルデナフィル塩酸塩水和物、ロミタピドメシル酸塩、リファブチン、フィネレノン、リバーロキサパン、リオシグアト、アパルタミド、カルバマゼピン、エンザルタミド、ミトタン、フェントイン、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	
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

## 9.2 腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

## 9.2.1 腎機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

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

## 9.3 肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

## 9.3.1 肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

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

## 9.3.2 重度の肝機能障害患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）

投与は推奨されない。本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。

## 9.3.3 中等度の肝機能障害患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

ゾコーバ錠 (2)

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[2.4、9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。  
ウサギにおいて、臨床曝露量の 5.0 倍相当以上で胎児に催奇形性が認められるとともに、臨床曝露量の 5.0 倍に相当する用量で流産が、臨床曝露量の 7.4 倍に相当する用量で胚・胎児生存率の低下が認められている。[2.4、9.4 参照]

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

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

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

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

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

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

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

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

ゾコーバ錠 (4)

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

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

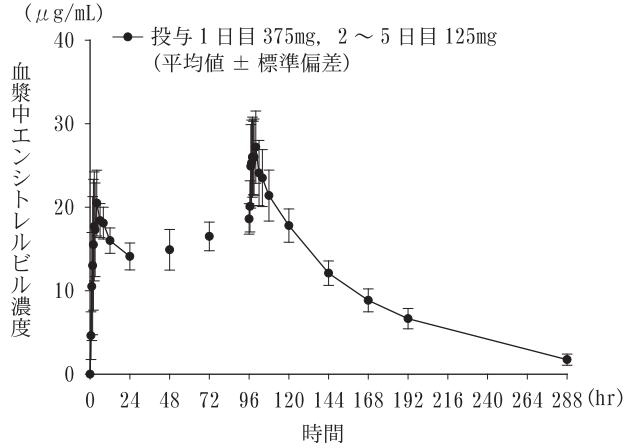


図16-1 反復投与時の平均血漿中濃度推移（健康成人）

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-∞</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>注</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>注</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>注</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ル付加体が検出された。尿中では主に未変化のエンシトレルビルが検出され、代謝物としてエンシトレルビルのトリアゾール脱メチル体が検出された<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>注</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ターポリペプチド (OATP) 1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポーター (OAT) 3 及び有機カチオントランスポーター (OCT) 1 を阻害する<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ピルの影響を表 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ピルの影響

併用薬	用法・用量			例数	併用薬の単独投与時に対する比 <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 250mg (錠剤) <sup>※2, 注</sup>	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ピルとして 1 日目は 375mg を、2 日目から 5 日目は 125mg を 1 日 1 回経口投与する」である。

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

17. 1. 1 国際共同第 II/III 相試験 [T1221 試験] 第 III 相パート

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

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

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

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

無作為化された 1215 例 (日本人 662 例) のうち、ベースラインの鼻咽頭ぬぐい検体を用いた定性 RT-PCR により陽性と判断され、さらに COVID-19 の症状発現から無作為化割付までの時間が 72 時間未満であった 690 例における、主要評価項目の結果は表 17-1 及び図 17-1 のとおりであった<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
回復数	254	233
SARS-CoV-2 による感染症の 5 症状が回復するまでの時間 (hr) の中央値	167.9	192.2
p 値 <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。

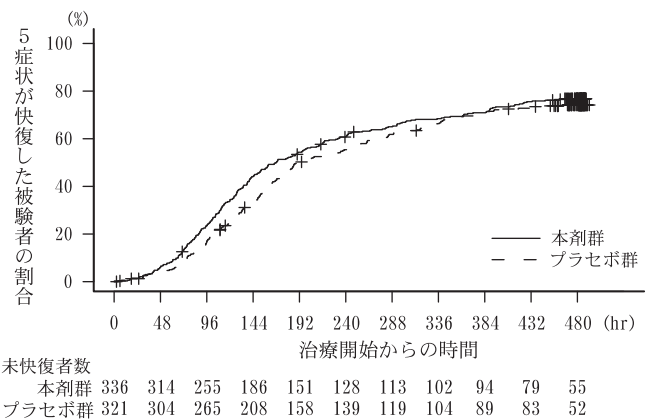


図 17-1 主要評価項目の結果のカプランマイヤー曲線  
 なお、本試験の主な選択・除外基準は表 17-2 のとおりであった。  
 [7. 参照]

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0.22～0.52μmol/L、HEK293T/ACE2-TMPRSS2細胞で0.026～0.064μmol/Lであった。初代ヒト鼻腔由来細胞のヒト気道上皮3次元器官培養モデルを用いた細胞培養系において、SARS-CoV-2臨床分離株〔delta株（B.1.617.2系統）〕に対するEC<sub>90</sub>は0.117μmol/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

(Ensitrelevir Fumaric Acid) (JAN)

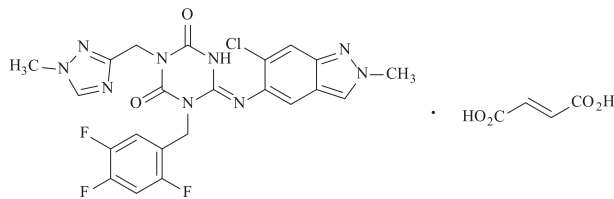
化学名：(6*E*)-6-[(6-Chloro-2-methyl-2*H*-indazol-5-yl)imino]-3-[(1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-1-[(2,4,5-trifluorophenyl)methyl]-1,3,5-triazinane-2,4-dione monofumaric acid

分子式：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

28錠 [14錠 (PTP) ×2]

## 23. 主要文献

[文献請求番号]

- 1) 社内資料：エンシトレルビルのラット及びサルの反復投与毒性試験（2022/11/22承認、申請資料概要2.6.6.3）〔202200224〕
- 2) 社内資料：エンシトレルビルの健康成人対象第Ⅰ相試験（薬物動態・安全性）（2022/11/22承認、申請資料概要2.5.3.1.1）〔202200225〕
- 3) 社内資料：エンシトレルビルの健康成人対象第Ⅰ相試験（食事の影響）（2022/11/22承認、申請資料概要2.5.2.3）〔202200226〕
- 4) 社内資料：[<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第Ⅰ相試験（単回

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

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

塩野義製薬株式会社  
大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

# ゾコーバ<sup>®</sup>錠の ご使用にあたって

適正使用に欠かせない情報ですので、  
ご使用前に必ずお読み下さい

市販直後調査

2022年11月～2023年5月



抗SARS-CoV-2剤

薬価基準未収載

## ゾコーバ<sup>®</sup>錠 125mg

### XOCOVA<sup>®</sup>

エンシトレルビル フマル酸錠

劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup>

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、エプレレノン、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[電子添文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[電子添文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[電子添文9.5参照]

## 緊急承認について

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、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。





# 目次

## 1. はじめに

- ゾコーバ®錠の緊急承認と承認条件
- 処方の流れ
- 医薬品リスク管理計画(RMP)-安全性検討事項-

## 2. 開発の経緯

## 3. 薬効薬理

- 作用機序
- 薬理作用
- 耐性

## 4. 効能・効果／用法・用量

- 効能・効果、効能・効果に関連する注意
- 用法・用量、用法・用量に関連する注意

## 5. 投与時の注意事項

- 禁忌
- 特定の背景を有する患者に関する注意
- 相互作用
- 副作用
- 相互作用検索ツール

## 6. 薬物動態

- 血中濃度
- 吸収／分布／代謝／排泄
- 薬物相互作用

## 7. 臨床成績

- 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験[T1221試験]  
第Ⅲ相パート

## 8. ゾコーバ®錠のご使用にあたって

## 9. お問い合わせ

## 10. Drug Information

# 1. はじめに

- ゾコーバ®錠の緊急承認と承認条件
- 処方の流れ
- 医薬品リスク管理計画(RMP)-安全性検討事項-

# 1. はじめに

## ゾコーバ®錠の緊急承認と承認条件

### 緊急承認について

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、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。

### 承認条件について

#### [承認条件]

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

# 1. はじめに

## 処方の流れ

感染確認

適格性確認

同意／署名取得

処方箋発行

対応薬局へ  
送付※2、※3

SARS-CoV-2  
感染確認

適格性情報チェックリスト  
を用いた適格性確認

患者同意説明文書※1  
による説明と  
同意／署名取得

処方箋と  
適格性情報チェックリスト  
を対応薬局へ送付



SARS-CoV-2  
感染確認

適格性情報チェックリスト

患者同意説明文書

処方箋

処方箋

適格性情報チェックリスト

ゾコーバ®錠「適格性情報チェックリスト」、「患者同意説明文書」は  
ゾコーバ登録センターに掲載しております。  
最新版をダウンロード・印刷のうえ、ご使用下さい。

- ※1: 患者同意説明文書は患者の署名取得後にコピーし、コピーを患者、代諾者に提供し、原本は各施設で適切に保管して下さい
- ※2: 在庫を有する薬局リストについては、ゾコーバ登録センター内で掲載しております
- ※3: 必要な場合は患者から同意を得たうえで、患者の住所や連絡先等の情報を処方箋送付先の対応薬局に提供して下さい

【院外処方の場合】  
処方箋と適格性情報チェックリストを患者が希望する対応薬局にFAX  
等で送付して下さい  
処方箋と適格性情報チェックリストの**原本**は、FAX等で送付した対応  
薬局に郵送して下さい  
【院内処方の場合】  
適格性情報チェックリストの使用は必須ではありませんが、ゾコーバ®  
錠の服用に適した患者であることを、処方医及び薬剤師が確認のう  
え、処方及び調剤を行って下さい

# 1. はじめに

## 医薬品リスク管理計画(RMP) -安全性検討事項-

最新の情報はウェブサイトに掲載されているRMPをご確認下さい  
([https://www.shionogi.co.jp/med/products/drug\\_sa/xocova.html](https://www.shionogi.co.jp/med/products/drug_sa/xocova.html))

### 重要な特定されたリスク

- なし

### 重要な潜在的リスク

- 催奇形性

### 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

### 通常 of 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 of 医薬品安全性監視活動

- 市販直後調査
- 一般使用成績調査
- 肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験

### 通常 of 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 of リスク最小化活動

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

ゾコーバ®錠「患者同意説明文書」はゾコーバ登録センターに掲載しております。  
最新版をダウンロード・印刷のうえ、ご使用下さい。

## 2. 開発の経緯

## 2. 開発の経緯

### 開発の経緯

ゾコーバ®錠(一般名:エンシトレルビル フマル酸)は、塩野義製薬株式会社によって日本で創製されたSARS-CoV-2による感染症治療薬である。

本剤は、SARS-CoV-2遺伝子にコードされる複合タンパク質のプロセッシング及びウイルス複製に必須である3C-like(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SARS-CoV-2の複製を抑制する。

2022年2月25日に「SARS-CoV-2による感染症」の効能・効果にて製造販売承認申請を行い、2022年11月22日に緊急承認医薬品として承認を取得した。

#### ゾコーバ®錠125mg

表面

裏面



直径 約9.0mm  
厚さ 約4.9mm

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)

### 3. 藥效藥理

- 作用機序
- 藥理作用
- 耐性

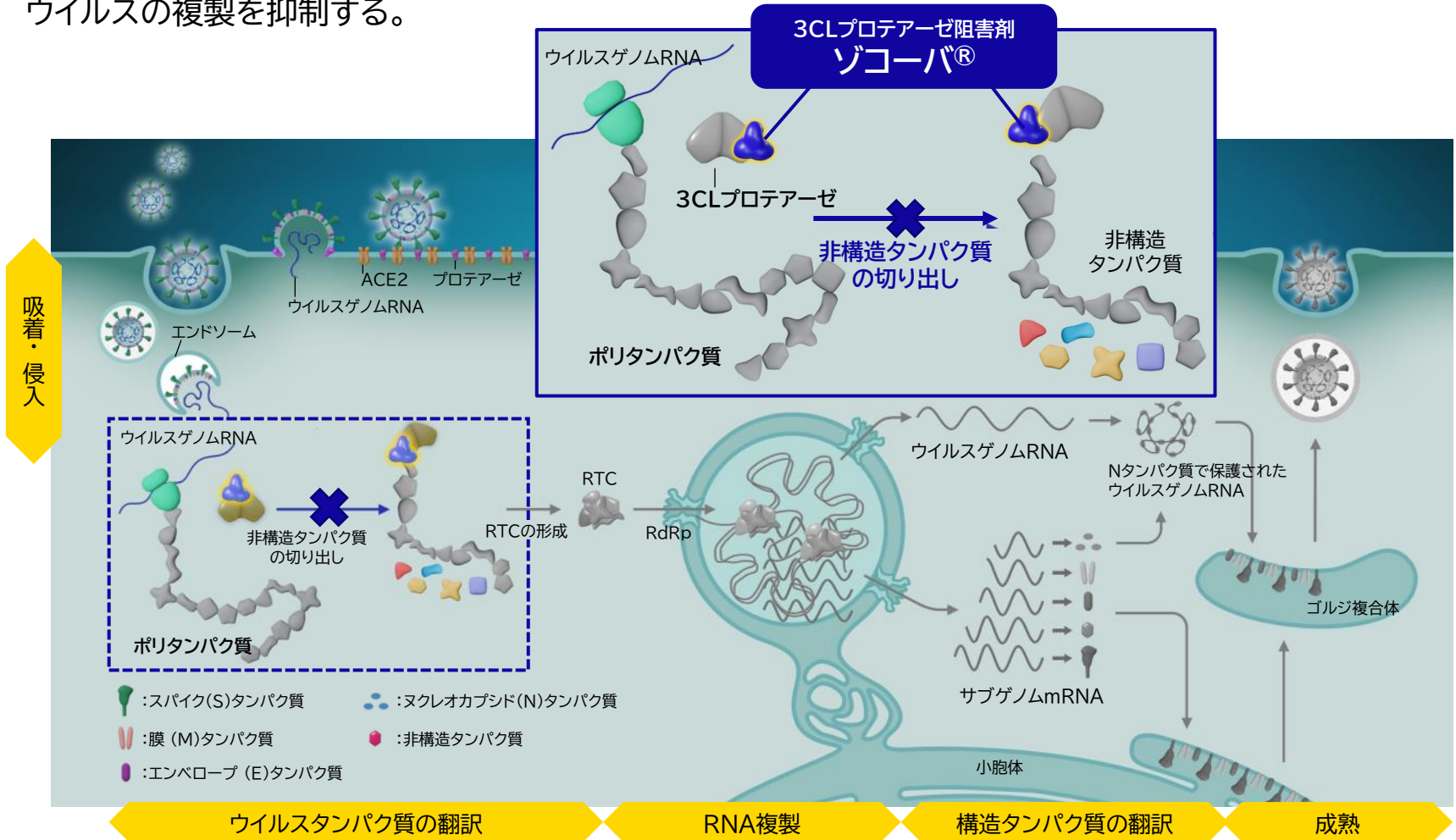


# 3. 薬効薬理

## 作用機序

### 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。



### 3. 薬効薬理

#### 薬理作用

##### 18.2.1 ウイルス増殖抑制効果(*in vitro*)

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、BA1.1、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>1)</sup>。

##### 18.2.2 抗ウイルス作用(マウス)

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>2)</sup>。

## 3. 薬効薬理

### 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(*in vitro*)

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>1)</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>2)</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>3)</sup>。

ゾコーバ®錠 電子添文 2022年11月作成(第1版)

1) 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[承認時評価資料]

2) 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[承認時評価資料]

3) 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[承認時評価資料]

## 4. 効能・効果／用法・用量

- 効能・効果、効能・効果に関連する注意
- 用法・用量、用法・用量に関連する注意

## 4. 効能・効果／用法・用量

### 効能・効果、効能・効果に関連する注意

#### 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。

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。[電子添文17.1.1参照]

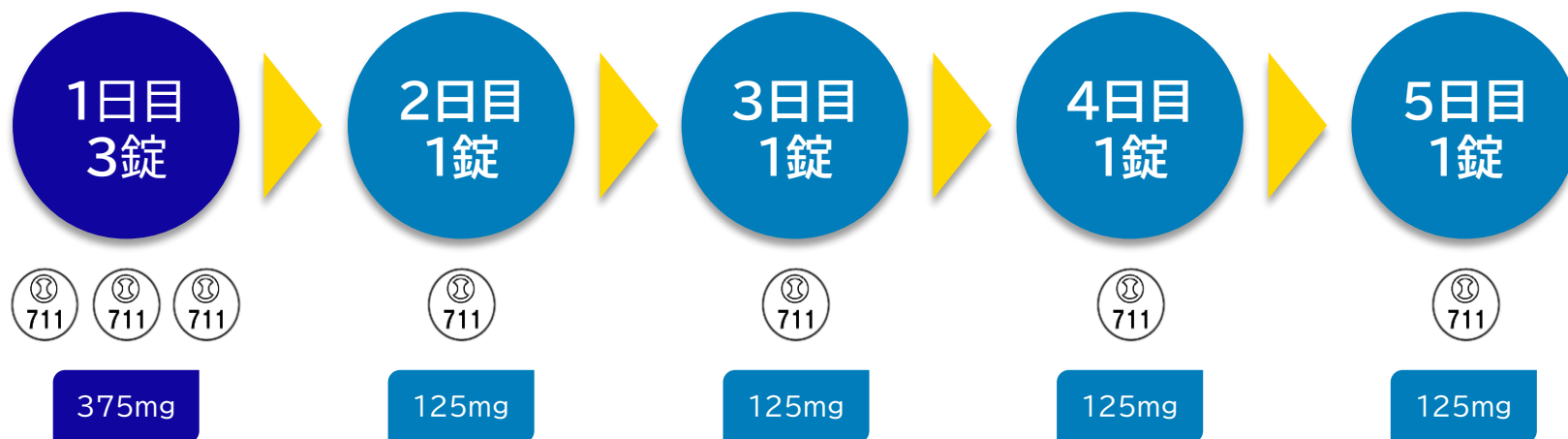
5.3 重症度の高いSARS-CoV-2による感染症患者に対する有効性は検討されていない。

## 4. 効能・効果／用法・用量

### 用法・用量、用法・用量に関連する注意

## 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。[電子添文17.1.1参照]

## 5. 投与時の注意事項

- 禁忌
- 特定の背景を有する患者に関する注意
- 相互作用
- 副作用
- 相互作用検索ツール

## 5. 投与時の注意事項

### 禁忌

#### 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、ベプリジル塩酸塩水和物、チカグレロル、エプレレノン、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、スポレキサント、タダラフィル(アドシルカ)、バルデナフィル塩酸塩水和物、ロミタピドメシル酸塩、リファブチン、フィネレノン、リバーロキサバン、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〔電子添文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〔電子添文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〔電子添文9.5参照〕



## 5. 投与時の注意事項

### 特定の背景を有する患者に関する注意①

#### 9.2 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。[電子添文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。[電子添文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。

## 5. 投与時の注意事項

### 特定の背景を有する患者に関する注意②

#### 9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。  
[電子添文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。[電子添文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。

## 5. 投与時の注意事項

### 相互作用①

## 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。[電子添文10.、16.7.1、16.7.2参照]

## 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。[電子添文8.、16.7.1、16.7.2参照]

## 5. 投与時の注意事項

### 相互作用②

#### 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 ベプリジル塩酸塩水和物(ベプリコール) [電子添文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CYP3A1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(ブリリント) [電子添文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) [電子添文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(パルタンM) ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 [電子添文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) [電子添文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) [電子添文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。	

相互作用検索ツールを公開しております。  
是非、お役立て下さい。

詳しくは、「相互作用検索ツール」を  
参照下さい。

<https://www.shionogi.co.jp/med/xocova/interaction/>



## 5. 投与時の注意事項

### 相互作用③

#### 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
アナモレリン塩酸塩(エドルミズ) [電子添文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。	本剤のCYP3A1に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
イバブラジン塩酸塩(コララン) [電子添文2.2参照]	過度の徐脈があらわれることがある。	
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)の用量漸増期](ベネクレクスタ) [電子添文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(イムブルビカ) [電子添文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。	
ブロナンセリン(ロナセン) ルラシドン塩酸塩(ラツータ) [電子添文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) [電子添文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(バルソムラ) [電子添文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。	

相互作用検索ツールを公開しております。  
是非、お役立て下さい。

詳しくは、「相互作用検索ツール」を  
参照下さい。

<https://www.shionogi.co.jp/med/xocova/interaction/>



## 5. 投与時の注意事項

### 相互作用④

#### 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
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) [電子添文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。	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。
ロミタピドメシル酸塩(ジャクスタピッド) [電子添文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) [電子添文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) [電子添文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) [電子添文2.2参照]	リバーロキサバンの血中濃度上昇により、抗凝固作用が増強し、出血の危険性が増大するおそれがある。	本剤のCYP3A及びP-gp阻害作用により、リバーロキサバンのクリアランスが低下することが考えられる。
リオシグアト(アデムパス) [電子添文2.2参照]	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある。ケトコナゾールとの併用によりリオシグアトの血中濃度が上昇し、クリアランスが低下したとの報告がある。	本剤のCYP3A及びP-gp/BCRP阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。
アパルタミド(アーリーダ) カルバマゼピン(テグレートール) [電子添文2.2参照]	本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。また、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される。また、本剤のCYP3Aに対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝を阻害する。

相互作用検索ツールを公開しております。  
是非、お役立て下さい。

詳しくは、「相互作用検索ツール」を  
参照下さい。

<https://www.shionogi.co.jp/med/xocova/interaction/>



## 5. 投与時の注意事項

### 相互作用⑤

#### 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
エンザルタミド(イクスタンジ) ミトタン(オペプリム) 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) リファンピシン(リファジン) セイヨウオトギリソウ(St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 [電子添文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。

相互作用検索ツールを公開しております。  
是非、お役立て下さい。

詳しくは、「相互作用検索ツール」を  
参照下さい。

<https://www.shionogi.co.jp/med/xocova/interaction/>



## 5. 投与時の注意事項

### 相互作用⑥

#### 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、メチルプレドニゾン [電子添文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CYP3A1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、ポナチニブ塩酸塩、ルキシロチニブリン酸塩、アキシチニブ、ニロチニブ塩酸塩水和物		
マラビロク、アプレピタント、ロペラミド塩酸塩、サルメテロールキシナホ酸塩、シナカルセト塩酸塩、アルプラゾラム、ゾピクロン、トルテロジン酒石酸塩、オキシブチニン塩酸塩、グアンファシン塩酸塩、ジエノゲスト		

相互作用検索ツールを公開しております。  
是非、お役立て下さい。

詳しくは、「相互作用検索ツール」を  
参照下さい。

<https://www.shionogi.co.jp/med/xocova/interaction/>





## 5. 投与時の注意事項

### 相互作用⑦

#### 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
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。	本剤のCYP3A1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。
ミダゾラム [電子添文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。	
ブプレノルフィン塩酸塩 エレトリプタン臭化水素酸塩	これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、これらの薬剤の作用を増強するおそれがある。	
カルシウム拮抗剤 ニフェジピン、フェロジピン、ベラパミル塩酸塩		
抗精神病剤 ハロペリドール、アリピプラゾール、クエチアピンフマル酸塩		
抗凝固剤 ワルファリンカリウム、アピキサバン		
ジソピラミド シロスタゾール		

相互作用検索ツールを公開しております。  
是非、お役立て下さい。

詳しくは、「相互作用検索ツール」を  
参照下さい。

<https://www.shionogi.co.jp/med/xocova/interaction/>



## 5. 投与時の注意事項

### 相互作用⑧

#### 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
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、ビンブラスチン硫酸塩	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。	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дена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 〔電子添文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。

相互作用検索ツールを公開しております。  
是非、お役立て下さい。

詳しくは、「相互作用検索ツール」を  
参照下さい。

<https://www.shionogi.co.jp/med/xocova/interaction/>



## 5. 投与時の注意事項

### 相互作用⑨

#### 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
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 [電子添文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 [電子添文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。
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 エファビレンツ、エトラビリン、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。

相互作用検索ツールを公開しております。  
是非、お役立て下さい。

詳しくは、「相互作用検索ツール」を  
参照下さい。

<https://www.shionogi.co.jp/med/xocova/interaction/>



## 5. 投与時の注意事項

### 副作用

#### 11. 副作用

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

##### 11.2 その他の副作用

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

# 5. 投与時の注意事項

## 相互作用検索ツール

相互作用確認用ツールとして以下を作成しております。  
必要に応じて、ご利用下さい。

### 薬物相互作用検索サイト

(掲載先: [塩野義製薬 医療関係者向けウェブサイト](#) 相互作用検索)

以下の枠内に薬剤名（一般名/販売名）を全角でご入力ください  
薬剤名のカナは全角、英数字は半角でご入力ください。

クリアミン

絞り込む 絞り込み解除

**併用禁忌** (五十音順表示)

一般名 (販売名)	血中濃度への影響 (著しく上昇: ↑▲、上昇: ↑、減少: ↓)	血中濃度の変化により 想定される影響	機序・危険因子
エルゴタミン酒石塩・無水カフェイン-イソプロピルアンチピリン (クリアミン)	エルゴタミン (▲)	血管収縮等の重篤な副作用が現れるおそれがある。	ゾコーバ®のCYP3A4に対する阻害作用により、エルゴタミンの代謝が阻害される。

グフィチニブ オキシコドン

絞り込む 絞り込み解除

**併用禁忌**  
検索条件「グフィチニブ オキシコドン」に該当する薬剤はありませんでした。  
入力内容が間違いないかどうかご確認ください。「錠・カプセル」等の剤型や用量については含めず、カナは全角、英数字は半角でご入力ください。

**併用注意** (五十音順表示)

一般名	血中濃度への影響 (著しく上昇: ↑▲、上昇: ↑、減少: ↓)	血中濃度の変化により 想定される影響	機序・危険因子
オキシコドン塩酸塩水和物	オキシコドン塩酸塩水和物 (▲)	オキシコドン塩酸塩水和物の副作用が現れやすくなるおそれがある。	ゾコーバ®(CYP3A4)に対する阻害作用により、オキシコドン塩酸塩水和物の代謝が阻害される。
グフィチニブ	グフィチニブ (▲)	グフィチニブの副作用が現れやすくなるおそれがある。	ゾコーバ®(CYP3A4)に対する阻害作用により、グフィチニブの代謝が阻害される。

※画像はイメージです

患者の服用中の薬剤を入力いただくことで  
ゾコーバ®錠との相互作用(併用禁忌・併用注意など)を確認できます。

### 併用禁忌薬・併用注意薬一覧表(全4P)

(掲載先: [塩野義製薬 医療関係者向けウェブサイト](#))

注意・緊急承認医薬品 抗SARS-CoV-2剤 市販直後調査 2022年11月～2023年3月

注意一緊急承認医薬品 抗SARS-CoV-2剤 市販直後調査 2022年11月～2023年3月

日本標準品分類番号 876.25 医薬品リスク管理計画別分類品 医薬品リスク管理計画別分類品

ゾコーバ®錠 125mg XOCOVA エンソトメルビル ファルメック

併用禁忌薬・併用注意薬 一覧表

ゾコーバ®錠の投与に際しては、最新の添付文書を必ずご確認ください。

本剤と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ありません。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してください。

本剤はCYP3A4基質であり、強いCYP3A4の時間依存的阻害作用を有します。CYP3A4の時間依存的阻害作用は、本剤投与終了後も一定期間持続します。また、P-gp、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の阻害作用を有します。下記表内の薬剤以外にも、これらの代謝酵素やトランスポーターによって代謝・排出される薬剤と併用する場合は注意をください。

※添付文書より引用。用量（1日量は250mg、2日目は500mg）※実施されたCYP3A4基質であるアミタジンに対する薬物相互作用試験において、本剤投与5日目にてC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ1.47倍及び3.47倍に増大したが、本剤継続投与から10日目においてはC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ1.17倍及び1.58倍となった。

**併用禁忌薬** 本剤とこれらの薬剤の併用は禁忌です

添付文書に記載されている薬効分類とは異なる表現が含まれています。最新の添付文書は本剤のCYP3A4阻害作用の影響を受けるおそれのある薬剤です。

薬効分類名	薬剤名等	禁忌または注意
抗精神薬	<input type="checkbox"/> ビモジド(オラップ) <input type="checkbox"/> プロナサンゼリン(ロナセン) <input type="checkbox"/> ルラジタン塩酸塩(ラツーズ)	◆統合失調症 ◆小児の自閉性障害、精神遅滞に伴う健忘 ◆統合失調症 ◆双極性障害におけるうつ症状の改善 ◆脳外傷(上頭、心室) ◆急性性閉塞(上気道、心室性) ◆新鮮心筋梗塞、急性心筋梗塞の予防、薄皮性心筋閉塞 ◆心原性肺水腫、急性心原性肺水腫の予防 ◆電気ショック療法との併用及びその後の調律の維持 ◆局所性心臓ペースメーカーによる心室性不整脈の予防
抗不整脈薬	<input type="checkbox"/> キニジン硫酸塩水和物	◆下位の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合 持続性心原性肺水腫、頻脈性不整脈(心室性) ◆狭心症
頻脈性不整脈・狭心症治療薬	<input type="checkbox"/> ベプリジル塩酸塩水和物(ベプリコール)	◆頻脈性不整脈(心室性) ◆急性冠脈症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞) (ただし、アスピリンを含む抗血小板薬併用療法が適切である場合でかつ、アスピリンと併用する他の抗血小板剤の投与/併用機会に限り)
抗血小板薬	<input type="checkbox"/> チカグレロル(プリランタ)	◆プリランタ錠90mg ◆プリランタ錠60mg ◆以下のリスク因子を1つ以上有する慢性心筋梗塞のうち、アテローム性動脈硬化のリスクが特に高い場合 65歳以上、薬物療法を必要とする糖尿病、2回以上の心筋梗塞の既往、血管造影で確認された多発病変を有する冠動脈狭窄、又は未開でない腎臓の機能障害 〔セララ25mg、50mg、100mg〕
選択的アルドステロンブロッカー	<input type="checkbox"/> エブレノン(セララ)	◆高血圧症 〔セララ25mg、50mg〕 ◆下部の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンII受容体拮抗薬、β遮断薬、利尿薬等の基礎治療を受けている患者 腎臓不全

1枚目 / 4枚 各薬剤の詳細については最新の添付文書をご参照ください。

※画像はイメージです

ゾコーバ®錠の併用禁忌薬・併用注意薬  
一覧表です(ダウンロード/印刷可)。

## 6. 藥物動態

- 血中濃度
- 吸收／分布／代謝／排泄
- 藥物相互作用

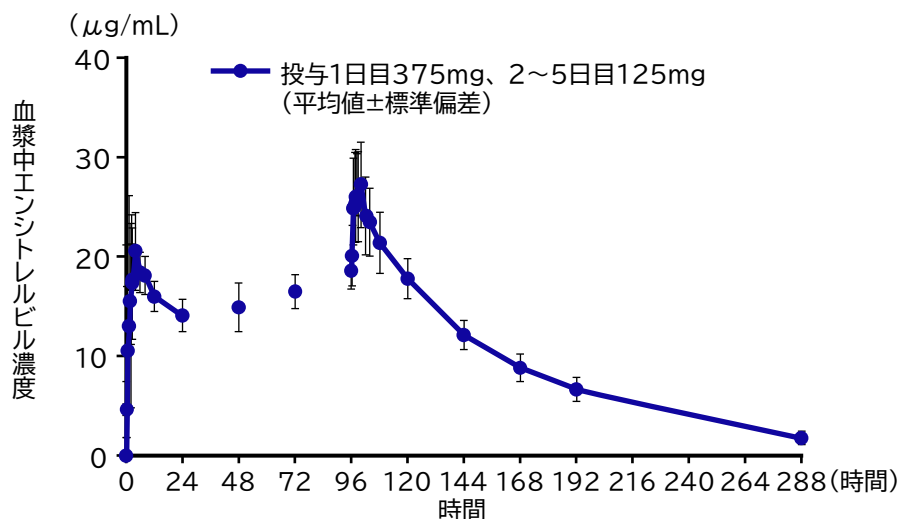
## 6. 薬物動態

### 血中濃度

#### 16.1 血中濃度(健康成人)

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に、薬物動態パラメータ<sup>1)</sup>を表に示す。

反復投与時の平均血漿中濃度推移



反復投与時の薬物動態パラメータ

投与日	例数	$C_{\max}$ <sup>※1</sup> ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{\max}$ <sup>※2</sup> (時間)	$AUC_{0-\tau}$ <sup>※1</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{時間/mL}$ )	$t_{1/2}$ <sup>※1</sup> (時間)
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)

#### 9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[電子添文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。[電子添文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。

## 6. 薬物動態

### 吸収

#### 16.2 吸収(健康成人)

##### 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>注</sup>したときの薬物動態パラメータ<sup>1)</sup>を示す。

##### 375mg単回投与時<sup>注</sup>の薬物動態パラメータ

食事条件	例数	C <sub>max</sub> <sup>※1</sup> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	T <sub>max</sub> <sup>※2</sup> (時間)	AUC <sub>0-inf</sub> <sup>※1</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{時間}/\text{mL}$ )
空腹時	13	21.4 (23.5)	2.50 (1.50, 4.00)	1,236 (23.2)
食後 <sup>※3</sup>	14	20.0 (16.4)	6.00 (1.50, 16.00)	1,538 (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

注:承認外

#### 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。



## 6. 薬物動態

### 分布／代謝／排泄

#### 16.3 分布(*in vitro*)

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>1)</sup>。

#### 16.4 代謝(健康成人、*in vitro*)

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>注</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ル付加体が検出された。尿中では主に未変化のエンシトレルビルが検出され、代謝物としてエンシトレルビルのトリアゾール脱メチル体が検出された<sup>2)</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>3)</sup>。

#### 16.5 排泄(健康成人)

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250～1,000mgで空腹時単回経口投与<sup>注</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>2)</sup>。

注:承認外

#### 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。

ゾコーバ®錠 電子添文 2022年11月作成(第1版)

1) 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[承認時評価資料]

2) 社内資料:エンシトレルビルの健康成人対象第Ⅰ相試験(単回投与パート)の代謝物検索[承認時評価資料]

3) 社内資料:エンシトレルビルの代謝酵素同定試験[承認時評価資料]

## 6. 薬物動態

### 薬物相互作用①

#### 16.7.1 *In vitro* 試験

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

また、エンシトレルビルはP糖蛋白質(P-gp)及び乳がん耐性蛋白質(BCRP)の基質であり、P-gp、BCRP、有機アニオントランスポーターポリペプチド(OATP)1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポーター(OAT)3及び有機カチオントランスポーター(OCT)1を阻害する<sup>1)</sup>。[電子添文8.、10.参照]

## 6. 薬物動態

### 薬物相互作用②

#### 16.7.2 臨床試験(健康成人)

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以下に示す<sup>1)</sup>。[電子添文8.、10.、10.2参照]

#### 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		C <sub>max</sub>	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250mg (錠剤) <sup>※2、注</sup>	1mg 単回	本薬投与5日目	14	1.47 (1.30, 1.67)	3.47 (3.23, 3.72) <sup>※3、※4</sup>
			本薬最終投与から5日目	14	1.24 (1.09, 1.40)	2.38 (2.23, 2.54) <sup>※4</sup>
			本薬最終投与から10日目	14	1.17 (1.04, 1.33)	1.58 (1.47, 1.70) <sup>※3、※4</sup>
プレドニゾン (合成副腎皮質 ホルモン製剤)	1日目750mg、 2～5日目250mg (錠剤) <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)

※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:承認外

#### 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。

## 6. 薬物動態

### 薬物相互作用③

#### 16.7.2 臨床試験(健康成人)

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以下に示す<sup>1)</sup>。[電子添文8.、10.、10.2参照]

#### 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		C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-inf</sub>
ジゴキシン (P-gp基質)	500mg 単回 (本剤) <sup>注</sup>	0.25mg 単回	本薬投与1日目	14	2.17 (1.72, 2.73)	1.31 (1.13, 1.52) <sup>※2、※3</sup>
ロスバスタチン (BCRP、 OATP1B1及び OATP1B3基質)		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:併用時11例

※3:非併用時13例

注:承認外

#### 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. 臨床成績

「禁忌を含む使用上の注意」等については、Drug Informationをご参照下さい。

### ● 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験[T1221試験] 第Ⅲ相パート

本剤は一部、承認外の【用法・用量】を含む臨床成績に基づいて緊急承認されました。そのため、一部、承認外の【用法・用量】を含む試験成績を紹介しています。

## 7. 臨床成績

### 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験 [T1221試験]

#### 有効性・安全性の概括評価

軽症／中等症及び無症候／軽度症状のみ有するSARS-CoV-2感染者を対象に、本剤を5日間経口投与(1日目はゾコーバ®錠375mg、2日目から5日目はゾコーバ®錠125mg、又は1日目はゾコーバ®錠750mg、2日目から5日目はゾコーバ®錠250mg<sup>注</sup>)したときの有効性及び安全性を検討することを目的とした、ランダム化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。

#### T1221試験【Phase2／3試験】

多施設共同・ランダム化・二重盲検・プラセボ対照

Phase 2a Part  
(n=69)

Phase 2b Part  
(n=428)

Phase 3 Part  
(n=1,821)

Phase 2b/3 Part  
(n=495)

	Phase 2a Part	Phase 2b Part	Phase 3 Part	Phase 2b/3 Part
対象	軽症／中等症又は無症候のSARS-CoV-2感染者	軽症／中等症のSARS-CoV-2感染者	軽症／中等症のSARS-CoV-2感染者	無症候／軽度症状のみ有するSARS-CoV-2感染者
目的	抗ウイルス効果を探索的に確認する	早期の臨床症状改善効果及び抗ウイルス効果を確認する	臨床症状改善効果を検証する	発症又は症状悪化抑制効果を検証する

注:承認外

#### 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. 臨床成績 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験[T1221試験]第Ⅲ相パート

### 試験概要①

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	12歳以上70歳未満の軽症／中等症のSARS-CoV-2感染者1,821例
評価	試験期間は28日間とし、21日間の有効性及び28日間の安全性を評価した
投与方法	<p>1日1回5日間、以下の用量を経口投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● ゾコーバ®錠375/125mg群:1日目に125mg錠×3錠及びプラセボ×3錠、2日目から5日目に125mg錠×1錠及びプラセボ×1錠を投与</li><li>● ゾコーバ®錠750/250mg群:1日目に250mg錠×3錠及びプラセボ×3錠、2日目から5日目に250mg錠×1錠及びプラセボ×1錠を投与</li><li>● プラセボ群:1日目にプラセボ×3錠及びプラセボ×3錠、2日目から5日目にプラセボ×1錠及びプラセボ×1錠を投与</li></ul> <p>スクリーニング 治療期 追跡期</p> <p>Visit* 1日目 2日目 3日目 4日目 5日目 6日目 9日目 14日目 21日目 28日目</p> <p>▲ 試験薬反復投与</p>

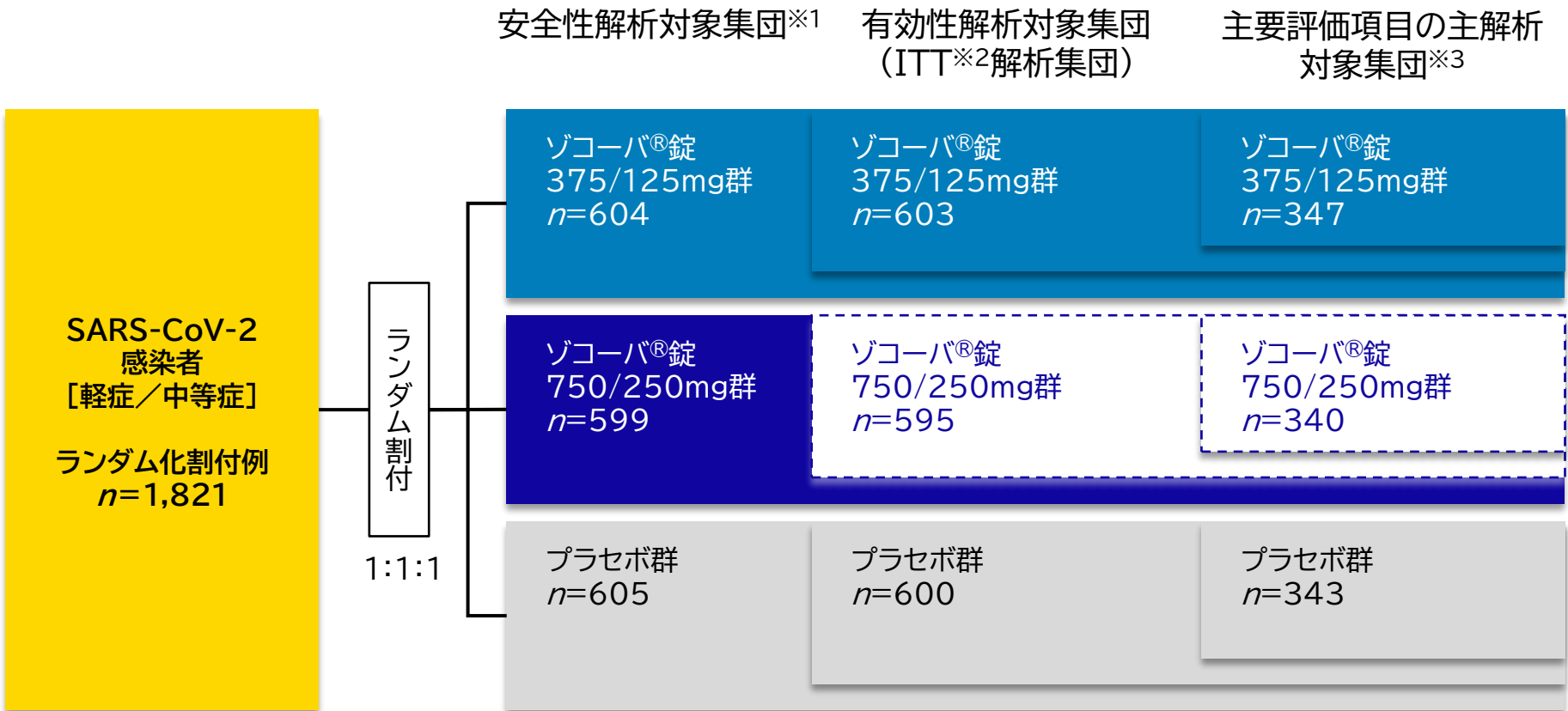
※:3日目、5日目のVisitの実施は任意とした

### 6. 用法・用量

通常、12歳以上の小児及び成人にはエンソトレルビルとして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. 臨床成績 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験[T1221試験]第Ⅲ相パート

## 試験概要② 試験デザイン



ゾコーバ®錠750/250mg群については、安全性解析及び副次的な位置付けとしての有効性解析として実施された。

- ※1: 治験薬を少なくとも1回投与された被験者からなる集団。
- ※2: intention-to-treat (ITT) 集団。COVID-19発症からランダム化割付けまでの時間が120時間以内で、かつ鼻咽頭ぬぐい液検体に基づくRT-PCRの結果でSARS-CoV-2の感染が確認された被験者からなる集団。
- ※3: ITT集団のうち、COVID-19発症からランダム化割付けまでの時間が72時間未満であった被験者からなる集団。



## 7. 臨床成績 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験[T1221試験]第Ⅲ相パート

### 試験概要③ 選択基準及び除外基準

#### 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(ランダム化前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※1のうち1つ以上)発現がランダム化前120時間以内
4. ランダム化時点において、SARS-CoV-2による感染症の症状(12症状)※2のうち、中等度(スコア2)※3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

※1：①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

※2：①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

※3：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

## 7. 臨床成績 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験[T1221試験]第Ⅲ相パート

### 試験概要④ 評価項目・解析計画

評価項目	主要評価項目	COVID-19の5症状が快復するまでの時間※1
	安全性評価項目	有害事象及び副作用の発現状況
解析計画 (有効性)	<ul style="list-style-type: none"><li>• 主要評価項目に対する主解析として、ITT集団※2のうち、COVID-19発症からランダム割付までの時間が72時間未満の集団を対象に、SARS-CoV-2ワクチン接種の有無を層とするPeto-Prenticeの層別一般化Wilcoxon検定を用いて、両側有意水準0.05でCOVID-19の5症状が快復するまでの時間についてゾコーバ®錠375/125mg群とプラセボ群の間で比較を行った。</li><li>• 主要評価項目及び2つの主要な副次評価項目について、ゾコーバ®錠375/125mg群とプラセボ群との比較に対して多重性を調整するために固定順序法を設定した。</li></ul>	

※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軽度以下、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。

※2:intention-to-treat(ITT)集団。COVID-19発症からランダム化割付けまでの時間が120時間以内で、かつ鼻咽頭ぬぐい液検体に基づくRT-PCRの結果でSARS-CoV-2の感染が確認された被験者からなる集団。

## 7. 臨床成績 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験[T1221試験]第Ⅲ相パート

### 患者背景① 主要評価項目の主解析対象集団

(ITT集団のうち、COVID-19発症からランダム割付までの時間が72時間未満の集団)

		ゾコーバ®錠 375/125mg群 347例	ゾコーバ®錠 750/250mg*群 340例	プラセボ群 343例
性別	男性(%)	193 (55.6)	185 (54.4)	174 (50.7)
	女性(%)	154 (44.4)	155 (45.6)	169 (49.3)
年齢(歳)	平均値(標準偏差)	35.7 (12.5)	35.3 (12.2)	34.7 (12.2)
	中央値(範囲)	34.0(14~67)	33.0 (13~67)	32.0(12~68)
身長(cm)	平均値(標準偏差)	165.94 (10.55)	164.49 (8.93)	164.33 (9.36)
	中央値(範囲)	166.80(140.0~264.0)	164.00(145.0~189.7)	163.50(145.0~188.9)
体重(kg)	平均値(標準偏差)	64.55 (15.36)	62.48 (13.55)	62.00 (12.71)
	中央値(範囲)	62.20(36.4~156.0)	61.00(40.0~125.8)	60.40(38.0~117.0)
BMI	平均値(標準偏差)	23.31 (4.31)	22.94 (3.69)	22.82 (3.48)
	中央値(範囲)	22.90(7.0~49.8)	22.60 (15.1~39.7)	22.30(16.0~40.5)
人種	アジア人(%)	345 (99.4)	338 (99.4)	341 (99.4)
	その他(%)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)
飲酒	あり(%)	106 (30.5)	116 (34.1)	103 (30.0)
喫煙	あり(%)	55 (15.9)	56 (16.5)	48 (14.0)

※:ゾコーバ®錠750/250mg群については、安全性解析及び副次的な位置付けとしての有効性解析として実施された。

### 6. 用法・用量

通常、12歳以上の小児及び成人にはエンソトレルビルとして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. 臨床成績 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験[T1221試験]第Ⅲ相パート

### 患者背景② 主要評価項目の主解析対象集団

(ITT集団のうち、COVID-19発症からランダム割付までの時間が72時間未満の集団)

		ゾコーバ®錠 375/125mg群 347例	ゾコーバ®錠 750/250mg*群 340例	プラセボ群 343例
被験者の療養状況	入院(%)	31 (8.9)	43 (12.6)	38 (11.1)
	外来(%)	98 (28.2)	68 (20.0)	80 (23.3)
	自宅療養(%)	142 (40.9)	159 (46.8)	151(44.0)
	宿泊療養(%)	76 (21.9)	70 (20.6)	74 (21.6)
症状発症から ランダム割付までの 時間	24時間未満(%)	52 (15.0)	57 (16.8)	49 (14.3)
	24時間以上48時間未満(%)	126 (36.3)	113 (33.2)	132 (38.5)
	48時間以上72時間未満(%)	169 (48.7)	170 (50.0)	162 (47.2)
	72時間以上96時間未満(%)	0	0	0
	96時間以上120時間以内(%)	0	0	0
	120時間超(%)	0	0	0
SARS-CoV-2の ワクチン接種	あり(%)	322 (92.8)	313 (92.1)	315 (91.8)
過去の病歴	あり(%)	8 (2.3)	11 (3.2)	13 (3.8)
現在の併存疾患	あり(%)	126 (36.3)	113 (33.2)	124 (36.2)

※:ゾコーバ®錠750/250mg群については、安全性解析及び副次的な位置付けとしての有効性解析として実施された。

### 6. 用法・用量

通常、12歳以上の小児及び成人にはエンソトレルビルとして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. 臨床成績 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験[T1221試験]第Ⅲ相パート

### 患者背景③ 主要評価項目の主解析対象集団

(ITT集団のうち、COVID-19発症からランダム割付までの時間が72時間未満の集団)

		ゾコーバ®錠 375/125mg群 347例	ゾコーバ®錠 750/250mg※群 340例	プラセボ群 343例
前投薬	あり(%)	171 (49.3)	153 (45.0)	160 (46.6)
併用薬	あり(%)	176 (50.7)	176 (51.8)	168 (49.0)
先行治療	あり(%)	0	2 (0.6)	0
併用療法	あり(%)	1 (0.3)	3 (0.9)	0

※:ゾコーバ®錠750/250mg群については、安全性解析及び副次的な位置付けとしての有効性解析として実施された。

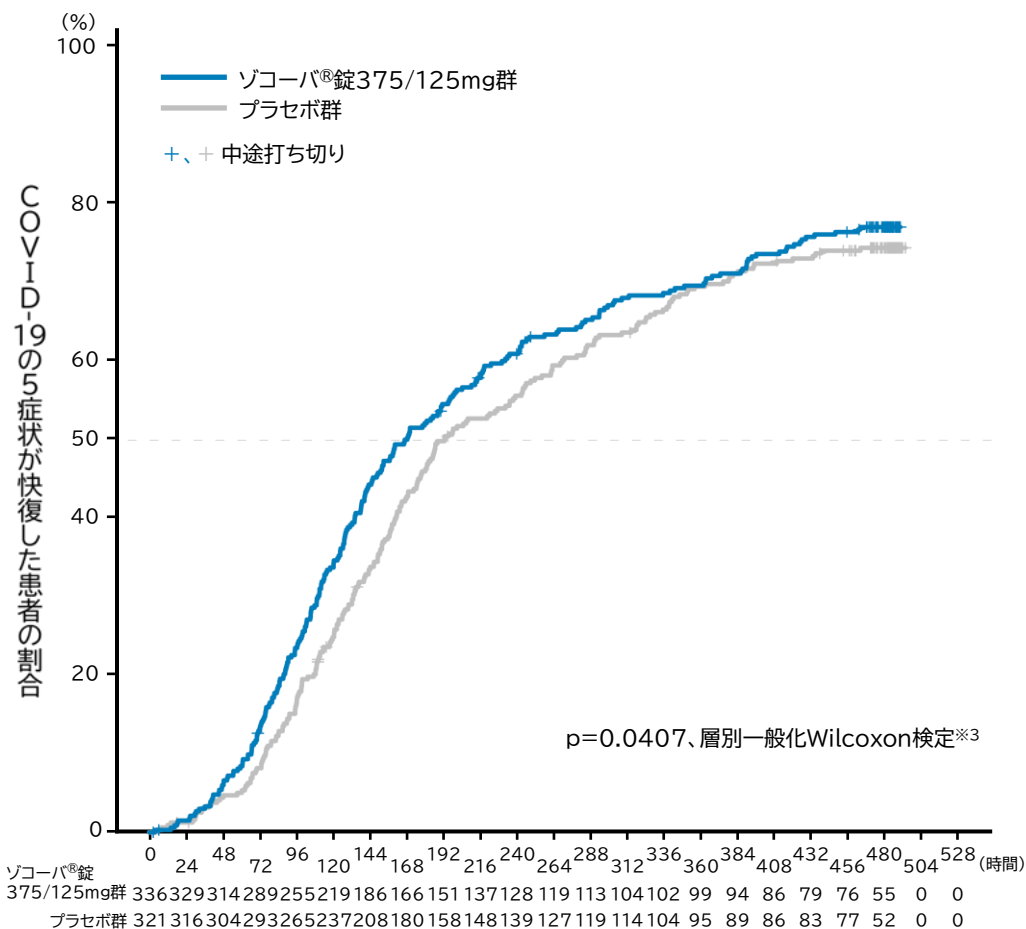
### 6. 用法・用量

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. 臨床成績 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験[T1221試験]第Ⅲ相パート

### 有効性 主要評価項目の主解析: COVID-19の5症状が快復するまでの時間※1 (ITT集団のうち、COVID-19発症からランダム割付までの時間が72時間未満の集団)

プラセボ群と比較してゾコーバ®錠375/125mg群で統計学的に有意に短かった(p=0.0407) (検証的な解析結果)。中央値※2は、ゾコーバ®錠375/125mg群167.9時間、プラセボ群192.2時間であり、ゾコーバ®錠375/125mg群はプラセボ群と比較して24.3時間(約1日)の短縮がみられた。



	ゾコーバ®錠 375/125mg群 347例	プラセボ群 343例
例数	336	321
快復数	254	233
中央値 [95%信頼区間]	167.9 [145.0, 197.6]	192.2 [174.5, 238.3]
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]	-24.3 (-78.7, 11.7)	—
ハザード比 [95%信頼区間]※4	1.14 [0.95, 1.36]	—

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。

※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中等度以下、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)時点で以降に発現した症状]については、なしの状態となること。

※2: COVID-19の5症状が快復した被験者の割合が50%となるまでの時間

※3: 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。

※4: 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。

\*ゾコーバ®錠750/250mg群は本邦未承認用法・用量であり、主要解析の解析対象集団の計画変更を行ったため、有効性の結果を掲載していません。

## 7. 臨床成績 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験[T1221試験]第Ⅲ相パート

### 安全性

(安全性解析対象集団)

#### 副作用の発現状況

Phase 3 Partにおける副作用の発現率は、

ゾコーバ®錠375/125mg群24.5%(148/604例)、ゾコーバ®錠750/250mg群36.2%(217/599例)、プラセボ群9.9%(60/605例)であった。

いずれかの投与群で2%以上に報告された副作用は、

ゾコーバ®錠375/125mg群では高比重リポ蛋白減少(18.4%[111/604例])、血中ビリルビン増加(2.8%[17/604例])、血中トリグリセリド増加(2.6%[16/604例])、

ゾコーバ®錠750/250mg群では高比重リポ蛋白減少(26.2%[157/599例])、血中トリグリセリド増加(6.2%[37/599例])、血中ビリルビン増加(5.8%[35/599例])、頭痛(2.2%[13/599例])、血中コレステロール減少(2.0% [12/599例])、プラセボ群では血中トリグリセリド増加(2.8%[17/605例]) であった。

本試験においていずれの群でも死亡は認められなかった。

また、重篤な有害事象としてゾコーバ®錠375/125 mg群で重度月経出血、

プラセボ群で急性胆嚢炎がそれぞれ1例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。

投与中止に至った副作用は、

ゾコーバ®錠375/125mg群で2例2件(湿疹及び嘔吐)、ゾコーバ®錠750/250mg群で2例2件(軽度及び中等度の発疹)、プラセボ群で1例2件(筋力低下及び感覚鈍麻)に認められた。

(MedDRA version 24.0)

#### 6. 用法・用量

通常、12歳以上の小児及び成人にはエンソトレルビルとして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。

## 8. ゾコーバ®錠のご使用にあたって

### まとめ

- **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**
  - 本剤は、国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験(T1221試験)の第Ⅲ相パートにおける主要評価項目に係る速報値に基づき、有効性が推定されました。
  - 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います。
  - 投与に際しては、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について文書をもって説明いただき、文書による同意を得ていただく必要があります。
- **国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験[T1221試験]第Ⅲ相パートの結果から、症状発現から3日目までに投与された軽症／中等症のSARS-CoV-2感染者において有効性が推定されました**
  - 軽症／中等症のSARS-CoV-2感染者におけるCOVID-19の5症状が快復するまでの時間は、統計学的に有意な差が認められました( $p=0.0407$ )(検証的な解析結果)。
  - 中央値は、ゾコーバ®錠375/125mg群167.9時間、プラセボ群192.2時間であり、プラセボ群と比較して、ゾコーバ®錠375/125mg群で中央値として24.3時間(約1日)の短縮がみられました。
- **国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験[T1221試験]第Ⅲ相パートにおける副作用の発現率は、ゾコーバ®錠375/125mg群 24.5% (148/604例)、ゾコーバ®錠750/250mg群 36.2%(217/599例)、プラセボ群9.9%(60/605例)でした**
  - 主な副作用は、高比重リポ蛋白減少18.4%(111/604例)でした。
  - 本試験においていずれの群でも死亡は認められませんでした。また、重篤な有害事象としてゾコーバ®錠375/125 mg群で重度月経出血、プラセボ群で急性胆嚢炎がそれぞれが1例に認められましたが、いずれも治験薬との因果関係なしと判断されました。
  - 本剤の安全性情報については、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照下さい。



## 9. お問い合わせ

本剤投与後に有害事象等が発現した場合は、担当MRへご連絡いただくか、弊社 医薬情報センターへお電話いただきますようお願いいたします。

### 本剤に関するお問い合わせ先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

電話番号：**0120-956-734**

受付時間：9:00～17:00

(土日祝日及び当社休業日を除く)

# 10. Drug Information



# 10. Drug Information

## Drug Information

注意 - 緊急承認医薬品



劇薬、処方箋医薬品（注意 - 医師等の処方箋により使用すること）

日本標準商品分類番号 87625

承認番号	30400AMX00205000
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	-

貯法：室温保存 有効期間：2年

◆禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意下さい。

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。

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 次の薬剤を投与中の患者：ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、ペプリジル塩酸塩水和物、チカグレロル、エブレノン、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、シンバスタチン、トリアゾラム、アナモレリン塩酸塩、イバブラジン塩酸塩、

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、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]

- 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]

# 10. Drug Information


## Drug Information

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

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

### 4. 効能・効果

#### SARS-CoV-2による感染症

#### 5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1 本剤の投与対象については最新のガイドラインを参考にすること。
- 5.2 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。[17.1.1参照]
- 5.3 重症度の高いSARS-CoV-2による感染症患者に対する有効性は検討されていない。

### 6. 用法・用量

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

### 7. 用法・用量に関連する注意

SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与を開始すること。本剤の有効性は症状発現から3日目までに投与開始された患者において推定された。[17.1.1参照]

### 8. 重要な基本的注意

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

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.2 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。

# 10. Drug Information

## Drug Information

### 9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[2.4、9.5 参照]

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。  
ウサギにおいて、臨床曝露量の5.0倍相当以上で胎児に催奇形性が認められるとともに、臨床曝露量の5.0倍に相当する用量で流産が、臨床曝露量の7.4倍に相当する用量で胚・胎児生存率の低下が認められている。[2.4、9.4参照]

### 9.6 授乳婦

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

### 9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 10. 相互作用

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

### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド (オーラップ) キニジン硫酸塩水和物 ペ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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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。
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 (リボバス) [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。	

# 10. Drug Information

## Drug Information

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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロミタピドメシル酸塩 (ジャクスタビッド) [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。	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。
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、出血の危険性が增大するおそれがある。	本剤のCYP3A及びP-gp阻害作用により、リバーロキサバンのクリアランスが低下することが考えられる。
リオシグアト (アデムパス) [2.2参照]	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある。ケトコナゾールとの併用によりリオシグアトの血中濃度が上昇し、クリアランスが低下したとの報告がある。	本剤のCYP3A及びP-gp/BCRP阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。
アパルタミド (アーリーダ) カルバマゼピン (テグレートール) [2.2参照]	本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。また、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される。また、本剤のCYP3Aに対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝を阻害する。

# 10. Drug Information

## Drug Information

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 (オペプリム) フェニトイン (ヒダントール、アレピ アチン) ホスフェニトインナトリウ ム水和物 (ホストイン) リファンピシシ (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 ム水和物		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、ラバ チニブトシル酸塩水和物、 ボルテゾミブ、イマチニブ メシル酸塩、スニチニブリ ンゴ酸塩、ボスチニブ水和 物、カバジタキセル、クリ ゾチニブ、シロリムス、パノ ピノスタット乳酸塩、ポナ チニブ塩酸塩、ルキシロチ ニブリン酸塩、アキシチニブ、 ニロチニブ塩酸塩水和物	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。
マラピロク アプレピタント ロペラミド塩酸塩 サルメテロールキシナホ酸塩 シナカルセト塩酸塩 アルプラゾラム ゾピクロン トルテロジン酒石酸塩 オキシブチニン塩酸塩 グアンファシン塩酸塩 ジエノゲスト		
アトルバスタチンカルシウム 水和物	アトルバスタチンの血中濃 度を上昇させ、横紋筋融解 症やミオパチーが発現す るおそれがある。	
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。	



# 10. Drug Information

## Drug Information

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ブプレノルフィン塩酸塩 エレトリプタン臭化水素酸塩	これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、これらの薬剤の作用を増強するおそれがある。	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。
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、クエチアピンプマル酸塩		
抗凝固剤 ワルファリンカリウム、アピキサパン		
ジソピラミド シロスタゾール		
ピンカルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ピンクリスチン硫酸塩、ピンラスチン硫酸塩	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ため、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。	

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。
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。
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。

# 10. Drug Information

## Drug Information

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

#### 11.2 その他の副作用

種類\頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過 敏 症			発疹	そう痒
消 化 器			悪心、嘔吐、下痢、腹部不快感	
精神神経系			頭痛	
代 謝			脂質異常症	
そ の 他	HDLコレステロール低下(16.6%)	トリグリセリド上昇、ビリルビン上昇、血中コレステロール低下	血清鉄上昇	

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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

### 15. その他の注意

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

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


### 21. 承認条件

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

### 22. 包装

28錠 [14錠 (PTP) × 2]

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  
SHIONOGI 医薬情報センター TEL 0120-956-734

注意－緊急承認医薬品

抗SARS-CoV-2剤

薬価基準未収載

市販直後調査

2022年11月～2023年5月

注意－緊急承認医薬品

日本標準商品分類番号 87625

医薬品リスク管理計画対象製品

# ゾコーバ<sup>®</sup>錠 125mg

## XOCOVA<sup>®</sup>

エンシトレルビル フマル酸錠

劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

医療関係者用

## 併用禁忌薬・併用注意薬 一覧表

ゾコーバ<sup>®</sup>錠の投与に際しては、最新の電子添文を必ずご確認ください。

本剤と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ありません。

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してください。

本剤はCYP3A基質であり、強いCYP3Aの時間依存的阻害作用<sup>\*</sup>を有します。CYP3Aの時間依存的阻害作用<sup>\*</sup>は、本剤投与終了後も一定期間持続します。また、P-gp、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の阻害作用を有します。

下記表内の薬剤以外にも、これらの代謝酵素やトランスポーターによって代謝・排出される薬剤と併用する場合は注意をしてください。

<sup>\*</sup>承認用量より高い用量（1日目は750mg、2日目から5日目は250mg）で実施されたCYP3A基質であるデキサメタゾンに対する薬物相互作用試験において、本剤投与5日目にC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ1.47倍及び3.47倍に増大したが、本剤最終投与から10日目においてはC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ1.17倍及び1.58倍となった。

## 併用禁忌薬

## 本剤とこれらの薬剤の併用は禁忌です

電子添文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。  
注釈のないものは本剤のCYP3A阻害作用の影響を受けるおそれのある薬剤です。

薬効分類名	薬剤名等	効能または効果
抗精神病薬	<input type="checkbox"/> ピモジド(オーラップ)	◆統合失調症 ◆小児の自閉性障害、精神遅滞に伴う諸症状
	<input type="checkbox"/> ブロナンセリン(ロナセン)	◆統合失調症
	<input type="checkbox"/> ルラシドン塩酸塩(ラゾダ)	◆統合失調症 ◆双極性障害におけるうつ症状の改善
抗不整脈薬	<input type="checkbox"/> キニジン硫酸塩水和物	◆期外収縮(上室性、心室性) ◆発作性頻拍(上室性、心室性) ◆新鮮心房細動、発作性心房細動の予防、陳旧性心房細動 ◆心房粗動 ◆電気ショック療法との併用及びその後の洞調律の維持 ◆急性心筋梗塞時における心室性不整脈の予防
頻脈性不整脈・狭心症治療薬	<input type="checkbox"/> ベプリジル塩酸塩水和物(ベプリコール)	◆下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合 持続性心房細動、頻脈性不整脈(心室性) ◆狭心症
抗血小板薬	<input type="checkbox"/> チカグレロル(ブリリント)	【ブリリント錠90mg】 ◆経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞) (ただし、アスピリンを含む抗血小板剤2剤併用療法が適切である場合かつ、アスピリンと併用する他の抗血小板剤の投与が困難な場合に限る) 【ブリリント錠60mg】 ◆以下のリスク因子を1つ以上有する陳旧性心筋梗塞のうち、アテローム血栓症の発現リスクが特に高い場合 65歳以上、薬物療法を必要とする糖尿病、2回以上の心筋梗塞の既往、血管造影で確認された多枝病変を有する冠動脈疾患、又は末期でない慢性の腎機能障害
選択的アルドステロンブロッカー	<input type="checkbox"/> エプレノン(セララ)	【セララ25mg、50mg、100mg】 ◆高血圧症 【セララ25mg、50mg】 ◆下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンII受容体拮抗薬、β遮断薬、利尿薬等の基礎治療を受けている患者 慢性心不全

# 併用禁忌薬

電子添文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。  
注釈のないものは本剤のCYP3A阻害作用の影響を受けるおそれのある薬剤です。

薬効分類名	薬剤名等	効能または効果
頭痛治療薬	<input type="checkbox"/> 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) <input type="checkbox"/> ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩	◆血管性頭痛、片頭痛 ◆緊張性頭痛(クリアミンのみ) ◆起立性低血圧(ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩のみ)
子宮収縮薬	<input type="checkbox"/> エルゴメトリンマレイン酸塩※ <input type="checkbox"/> メチルエルゴメトリンマレイン酸塩(パルタンM)※	◆子宮収縮の促進ならびに子宮出血の予防及び治療 (※電子添文に記載されている効能又は効果と異なる表現が含まれています。)
高脂血症治療薬	<input type="checkbox"/> シンバスタチン(リポバス) <input type="checkbox"/> ロミタピドメシル酸塩(ジャクスタピッド)	◆高脂血症、家族性高コレステロール血症 ◆ホモ接合体家族性高コレステロール血症
睡眠導入薬	<input type="checkbox"/> トリアゾラム(ハルシオン)	◆不眠症 ◆麻酔前投薬
グレリン様作用薬	<input type="checkbox"/> アナモレリン塩酸塩(エドルミズ)	◆下記の悪性腫瘍におけるがん悪液質 非小細胞肺癌、胃癌、膵癌、大腸癌
HCNチャネル遮断薬	<input type="checkbox"/> イバブラジン塩酸塩(コララン)	◆洞調律かつ投与開始時の安静時心拍数が75回/分以上の慢性心不全 ただし、β遮断薬を含む慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る
抗悪性腫瘍薬	<input type="checkbox"/> 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)]	◆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) ◆急性骨髄性白血病
	<input type="checkbox"/> イブルチニブ(イムブルピカ)	◆慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む) ◆再発又は難治性のマンツル細胞リンパ腫 ◆造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)
	<input type="checkbox"/> アパルタミド(アーリーダ)※1	◆遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌 ◆遠隔転移を有する前立腺癌
	<input type="checkbox"/> エンザルタミド(イクスタンジ)※2 <input type="checkbox"/> ミトタン(オペプリム)※2	◆去勢抵抗性前立腺癌 ◆遠隔転移を有する前立腺癌 ◆副腎癌 ◆手術適応とならないクッシング症候群
	<input type="checkbox"/> アゼルニジピン(カルブロック) <input type="checkbox"/> 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)	◆高血圧症
降圧薬	<input type="checkbox"/> アゼルニジピン(カルブロック) <input type="checkbox"/> 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)	◆高血圧症
不眠症治療薬	<input type="checkbox"/> スポレキサント(ベルソムラ)	◆不眠症
肺高血圧症治療薬	<input type="checkbox"/> タダラフィル(アドシルカ)	◆肺動脈性肺高血圧症
	<input type="checkbox"/> リオシグアト(アデムパス)※3	◆外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓性肺高血圧症 ◆肺動脈性肺高血圧症
勃起不全治療薬	<input type="checkbox"/> バルデナフィル塩酸塩水和物(レビトラ)※	◆勃起不全 (※電子添文に記載されている効能又は効果と異なる表現が含まれています。)
抗酸菌症治療薬	<input type="checkbox"/> リファブチン(ミコブチン)	◆結核症 ◆マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症 ◆HIV感染患者における播種性MAC症の発症抑制
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	<input type="checkbox"/> フィネレノン(ケレンディア)	◆2型糖尿病を合併する慢性腎臓病 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

※1:CYP3A誘導作用により本剤の血中濃度を低下させるおそれのある薬剤。また、本剤のCYP3A阻害作用により影響を受けるおそれのある薬剤。

※2:CYP3A誘導作用により本剤の血中濃度を低下させるおそれのある薬剤。

※3:本剤のCYP3A阻害及びP-gp/BCRP阻害作用により影響を受けるおそれのある薬剤。

相互作用検索ツールを公開しております。  
是非お役立てください。

<https://www.shionogi.co.jp/med/xocova/interaction/>



# 併用禁忌薬

電子添文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。  
注釈のないものは本剤のCYP3A阻害作用の影響を受けるおそれのある薬剤です。

薬効分類名	薬剤名等	効能または効果
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) <sup>※1</sup>	【成人】◆非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 ◆静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制 【小児】◆静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制
抗てんかん薬	□ カルバマゼピン(テグレートル) <sup>※2</sup>	◆精神運動発作、てんかん性格及びてんかんに伴う精神障害、てんかんの痙攣発作:強直間代発作(全般痙攣発作、大発作) ◆躁病、躁うつ病の躁状態、統合失調症の興奮状態 ◆三叉神経痛
	□ フェニトイン (ヒダントール、アレビアチン) <sup>※3</sup>	【経口薬】◆てんかんのけいれん発作:強直間代発作(全般けいれん発作、大発作)、焦点発作(ジャクソン型発作を含む) ◆自律神経発作 ◆精神運動発作 【注射薬】◆てんかん様けいれん発作が長時間引き続いて起こる場合(てんかん発作重積症) ◆経口投与が不可能でかつけいれん発作の出現が濃厚に疑われる場合(特に意識障害、術中、術後) ◆急速にてんかん様けいれん発作の抑制が必要な場合
	□ ホスフェニトインナトリウム水和物 (ホストイン) <sup>※3</sup>	◆てんかん重積状態 ◆脳外科手術又は意識障害(頭部外傷等)時のてんかん発作の発現抑制 ◆フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法
抗結核薬	□ リファンピシン(リファジン) <sup>※3</sup>	◆肺結核及びその他の結核症 ◆マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC)症を含む非結核性抗酸菌症 ◆ハンセン病
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) <sup>※3</sup>	

# 併用注意薬

薬効分類	薬剤名等
□ 副腎皮質ステロイド	◆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
□ オピオイド系鎮痛薬	◆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
□ 免疫疾患治療薬	◆シクロスポリン ◆タクロリムス水和物
□ 高脂血症治療薬	◆アトルバスタチンカルシウム水和物 ◆ロスバスタチンカルシウム <sup>※4</sup>
□ 催眠鎮静剤	◆ミダゾラム
□ 疼痛治療薬	◆ブプレノルフィン塩酸塩
□ 片頭痛治療薬	◆エトリプタン臭化水素酸塩
□ 降圧薬	◆ニフェジピン ◆フェロジピン
□ 抗不整脈薬	◆ベラパミル塩酸塩 ◆ジソピラミド
□ 抗精神病薬	◆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
□ 抗凝固薬	◆ワルファリンカリウム ◆アピキサバン ◆シロスタゾール ◆ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 <sup>※5</sup>

※1:本剤のCYP3A阻害及びP-gp阻害作用の影響を受けるおそれのある薬剤。

※2:CYP3A誘導作用により本剤の血中濃度を低下させるおそれのある薬剤。また、本剤のCYP3A阻害作用により影響を受けるおそれのある薬剤。

※3:CYP3A誘導作用により本剤の血中濃度を低下させるおそれのある薬剤。

※4:本剤のBCRP阻害、OATP1B1阻害及びOATP1B3阻害作用により影響を受けるおそれのある薬剤。

※5:本剤のP-gp阻害作用により影響を受けるおそれのある薬剤。

薬効分類	薬剤名等
<input type="checkbox"/> 抗悪性腫瘍薬	◆ビンカルカロイド系抗悪性腫瘍薬(ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩) ◆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 ◆ポナチニブ塩酸塩 ◆ルキシロチニブリン酸塩 ◆アキシチニブ ◆ニロチニブ塩酸塩水和物 ◆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) ◆イリノテカン塩酸塩水和物
<input type="checkbox"/> 勃起不全治療薬	◆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)
<input type="checkbox"/> 痛風・家族性地中海熱治療薬	◆コルヒチン
<input type="checkbox"/> 抗ウイルス薬	◆マラビロク ◆エファビレンツ <sup>※1</sup> ◆エトラビルン <sup>※1</sup>
<input type="checkbox"/> 制吐薬	◆アプレピタント
<input type="checkbox"/> 腸運動抑制薬	◆ロペラミド塩酸塩
<input type="checkbox"/> 気管支拡張薬	◆サルメテロールキシナホ酸塩
<input type="checkbox"/> カルシウム受容体作動薬	◆シナカルセト塩酸塩
<input type="checkbox"/> 抗不安薬	◆アルプラゾラム
<input type="checkbox"/> 不眠症治療薬	◆ゾピクロン
<input type="checkbox"/> 過活動膀胱治療薬	◆トルテロジン酒石酸塩
<input type="checkbox"/> 尿失禁・尿意切迫感・頻尿治療薬	◆オキシブチニン塩酸塩
<input type="checkbox"/> ADHD治療薬	◆グアンファシン塩酸塩
<input type="checkbox"/> 子宮内膜症治療薬 子宮腺筋症に伴う疼痛改善治療薬	◆ジエノゲスト
<input type="checkbox"/> 抗真菌薬	◆イトラコナゾール
<input type="checkbox"/> ジギタリス製剤	◆ジゴキシン <sup>※2</sup>
<input type="checkbox"/> 肺高血圧症治療薬	◆ボセンタン水和物 <sup>※3</sup>
<input type="checkbox"/> 催眠・鎮静・抗けいれん薬	◆フェノバルビタール <sup>※1</sup>
<input type="checkbox"/> 抗てんかん薬	◆プリミドン <sup>※1</sup>
<input type="checkbox"/> 葉酸代謝拮抗薬	◆メトトレキサート <sup>※4</sup>

※1: CYP3A誘導作用により本剤の血中濃度を低下させるおそれのある薬剤。

※2: 本剤のP-gp阻害作用により影響を受けるおそれのある薬剤。

※3: CYP3A誘導作用により本剤の血中濃度を低下させるおそれのある薬剤。また、本剤のCYP3A阻害作用により影響を受けるおそれのある薬剤。

※4: *in vitro* 試験から本剤のOAT3阻害作用により影響を受けるおそれのある薬剤。

各薬剤の詳細については最新の電子添文をご参照ください。

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

SHIONOGI

XCV-C-0006(V02) 審747184  
2022年11月作成

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4年11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="#">なし</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」への投与に関するお願い）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：なし
変更内容の概要：なし
変更理由：なし

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク
なし

重要な潜在的リスク

催奇形性

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、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

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。

【選択理由】

上記医薬品安全性監視活動によって、肝機能障害を有する者の薬物動態を評価するため。

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「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。

【選択理由】

肝機能障害を有する患者への投与に関する十分な情報がないこと、中等度以上の肝機能障害患者では本剤の血中濃度が上昇する可能性があることを医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

## 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>【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>

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

**【実施計画の根拠】**

一般的に、薬物動態パラメーター算出の目標症例数を 6 例に設定するが、中止・脱落を考慮のうえ対象集団毎に 8 例に設定した。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

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

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

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・ 追加のリスク最小化策の策定要否について検討を行う。



### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

#### 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）

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

##### 【目的】

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

##### 【実施計画】

実施期間：2022 年 1 月～2022 年 8 月

登録期間：2022 年 1 月～2022 年 7 月

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

観察期間：本剤の投与開始から 28 日間

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

##### 【節目となる予定の時期及びその根拠】

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

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

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

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

#### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内	
投与に際しての患者への説明と理解の実施（同意説明文書、患者ハンドブック）	
<p><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>	
医療従事者向け資材（ゴコーバ®錠 125mg 「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、 又は妊娠する可能性のある女性」への投与に関するお願い）の作成と提供	
<p><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」への投与に関するお願い</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>	

## 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	販売開始時 より実施予 定	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	販売開始後 に実施予定	調査開始 1.5 年 後の安全性定 期報告書作成 時
肝機能障害を有する被 験者を対象とした臨床 薬理試験	肝機能正常健康成人、 軽度肝機能障害患者 及び中等度肝機能障害 患者：各 8 例	試験総括報告 書作成時	実施中	2023 年 6 月

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・ 試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (T1221 試験)	第Ⅲ相パート(軽症/中 等症の SARS-CoV-2 感 染者)：1590 例	試験総括報告 書作成時	実施中	2022 年 11 月
	第Ⅱb/Ⅲ相パート(無 症候/軽度症状のみ有 する SARS-CoV-2 感染 者)：480 例	試験総括報告 書作成時	実施中	2023 年 1 月

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

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