

4長薬発第1368号

令和5年3月20日

地域薬剤師会長 様
同 薬局部会長 様
病院診療所部会長 様

長野県薬剤師会
会長 日野 寛明

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）

平素、本会の運営に際しまして、種々ご高配を賜り厚く御礼申し上げます。
さて、標記について、日本薬剤師会から別添のとおり通知がありました。

「新型コロナウイルス感染症の患者を対象とした経口抗ウイルス薬「ゾコーバ錠
125mg」について、製造販売業者から、投与後に妊娠していることが判明した症例が報
告され、厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部から使用にあたっての注意
喚起が行われたことについては、令和5年1月26日付4長薬発第1133号、令和5年3月3日4
長薬発第1292号で通知したところですが、今般、追加の情報提供がありました。

主な内容としては、

- ・女性患者及びそのご家族向けの資材が新たに作成されたため活用依頼
- ・患者に対する服薬状況の管理と万一残薬が生じた場合の対応依頼
- ・同意説明書等が改訂されたため、最新の資材の活用依頼

となります。

つきましては、ご多忙の折、誠に恐縮ですが、貴会（部会）会員にご周知くださいま
すよう、よろしく申し上げます。

一般社団法人 長野県薬剤師会
医薬品情報室 一志 / 保険医療課 桐山
〒390-0802 松本市旭 2-10-15
TEL0263-34-5511 FAX0263-34-0075
E-mail : hoken3@naganokenyaku.or.jp

日薬情発第 227 号
令和 5 年 3 月 20 日

都道府県薬剤師会担当役員殿

日本薬剤師会

担当副会長 川上 純一

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）

平素より、本会会務に格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

新型コロナウイルス感染症の患者を対象とした経口抗ウイルス薬「ゾコーバ錠 125mg」について、製造販売業者より、投与後に妊娠していることが判明した症例が報告され、使用にあたっての注意喚起について、「新型コロナウイルス感染症における経口抗ウイルス薬（ゾコーバ錠 125mg）の使用にあたっての注意喚起に係る追加の情報提供」（令和 5 年 2 月 24 日付け厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部事務連絡。令和 5 年 3 月 1 日付け日薬情発第 209 号にて通知）にてお知らせしたところですが、追加の情報提供がございましたのでお知らせいたします。

主な内容としては以下になります。

- ・女性患者及びそのご家族向けの資材が新たに作成されたため活用依頼
- ・患者に対する服薬状況の管理と万一残薬が生じた場合の対応依頼
- ・同意説明書等が改訂されたため、最新の資材の活用依頼

会務ご多用のところ恐縮ながら、貴会会員にご周知下さいますようお願い申し上げます。

事務連絡
令和5年3月17日

公益社団法人日本薬剤師会 御中

厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部
厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課

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）

標記につきまして、別添のとおり、各都道府県、保健所設置市、特別区の衛生
主管部（局）あてに連絡しましたので、御了知の上、貴会会員に対し周知方
御配慮願います。

別添

事務連絡
令和5年3月17日

各〔都道府県〕
〔保健所設置市〕 衛生主管部（局） 御中
〔特別区〕

厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部
厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課

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 125ng）の使用にあ
たつ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）

平素より新型コロナウイルス感染症対応に格段の御高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

新型コロナウイルス感染症の患者を対象とした経口抗ウイルス薬「エンシトレルビル
フマル酸」（販売名：ゾコーバ錠125ng。以下「本剤」という。）について、製造販売業
者（「塩野義製薬株式会社」をいう。以下同じ。）より、投与後に妊娠していることが
判明した症例の報告があり、「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125ng）の使用にあつての注意喚起について」（令和5年1月20日付け事
務連絡）及び「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125ng）
の使用にあつての注意喚起に係る追加の情報提供」（令和5年2月24日付け事務連絡）
により、製造販売業者が周知している「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」の別紙（「ゾコーバ錠125ngを服
用する際の事前チェックリスト」。別添1）を処方前に必ず確認いただくこと等について
注意喚起をお願いしたところです。

今般、製造販売業者より、さらなる周知徹底のため、新たに女性患者及びそのご家族
向けの資材（別添2）の配布が開始されましたので、以下について、管内の医療機関及
び薬局に周知いただきますようお願いいたします。

・今般、新たに作成された女性患者及びそのご家族向けの資材について、薬剤とともに

に交付し、活用いただくようお願いします。

- ・本剤は用法・用量に従い5日間服用することが重要ですので、服薬状況を確認し、万が一、残薬が生じた場合は、必ず廃棄するか薬剤師に返却するよう、患者への指導と対応をお願いいたします。
- ・同意説明文書・同意書、患者ハンドブック、「ゾコーバ錠125mgを服用する際の事前チェックリスト」についても改訂されているため、最新の資材の活用をお願いいたします。

また、製造販売業者より、市販直後調査の中間報告の補遺が公表され、本剤投与の数日後に妊娠検査薬で陽性反応が出たことを担当医師に申告された症例が新たに1例報告されています。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ので、本剤の処方を行う医療機関におかれては、女性患者が「妊娠していない」又は「妊娠している可能性がない」ことを、入念にご確認いただくよう、改めて、管内の医療機関及び薬局に対し、注意喚起をお願いいたします。

(参考)

- ・塩野義製薬株式会社の医療関係者向け情報ページ「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」

(https://www.shionogi.co.jp/ned/checkAuth.html?a=0&url=https://www.shionogi.co.jp/ned/products/drug_sa/xocova-att/XCV-G0003.pdf)

- ・塩野義製薬株式会社 市販直後調査 [第7回中間報告 補遺]

(<https://www.shionogi.co.jp/ned/download.php?h=1e6fb5f122e98d26c3d3011e7f6c9757>)

【問い合わせ】

<本件全体に関する事>

新型コロナウイルス感染症対策推進本部（戦略班）

Mail : corona-kusuri@mhlw.go.jp

TEL:03-6812-7824（直通）平日9:30~17:00

ゾコーバ[®]錠125mg(以下:本剤)を 服用する際の事前チェックリスト

説明者と患者さんとで、以下の項目を必ず確認してください



妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性はこの薬を服用できません。

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



現在、妊娠中又は妊娠している可能性がある場合には、医師、薬剤師又は看護師に申し出てください。

- －前回の月経後に性交渉を行った場合は妊娠している可能性があります。
- －妊娠初期の妊婦では、妊娠検査で陰性を示す場合があります。
- －実際に、本剤を服用した後で妊娠していたことがわかった事例があります。



妊娠する可能性のある女性は、本剤を服用中及び最終服用後2週間以内に性交渉を行う場合は、パートナーと共に適切な避妊を行ってください。



本剤を服用中及び最終服用後2週間以内に妊娠した、あるいは妊娠していることがわかった場合には、直ちに医師、薬剤師又は看護師に相談してください。



症状が良くなった場合でも5日間飲み切ってください。

- －万が一、薬が残ってしまった場合でも絶対に他の人に譲らないでください。
- －残った薬は保管せず、患者さん自身で廃棄又は薬剤師にお渡しください。
- －副作用等で中止する場合は医師、薬剤師又は看護師に相談してください。

別添 2

ゾコーバ[®]錠125mgを処方された 女性の患者さんご家族のみなさまへ

**妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性は
このおくすりを服用できません。**

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

- 現在、妊娠中又は妊娠している可能性がある場合には、医師、薬剤師又は看護師にお伝えください。
 - － 前回の月経後に性交渉を行った場合は妊娠している可能性があります。
 - － 妊娠初期の妊婦では、妊娠検査で陰性を示す場合があります。
 - － 実際に、このおくすりを服用した後で妊娠していたことがわかった事例があります。
- 症状が良くなった場合でも5日間飲み切ってください。
 - － 万が一、おくすりが残ってしまった場合でも絶対に他の人に譲らないでください。
 - － 残ったおくすりは保管せず、患者さん自身で廃棄又は薬剤師にお渡ししてください。
 - － 副作用等で中止する場合は医師、薬剤師又は看護師に相談してください。
- 妊娠する可能性のある女性は、このおくすりを服用中及び最終服用後2週間以内に性交渉を行う場合は、パートナーと共に適切な避妊を行ってください。
- このおくすりを服用中及び最終服用後2週間以内に妊娠した、あるいは妊娠していることがわかった場合には、直ちに医師、薬剤師又は看護師に相談してください。
- 万が一、服用開始後に妊娠が判明した場合には、妊娠と薬情報センター（0120-41-24-93、受付時間 月～金曜日10:00-12:00、13:00-16:00）へのご相談が可能です。妊娠と薬情報センターには専用の相談窓口が設けられています。もしくは近隣の産婦人科医にご相談ください。

妊娠と薬情報センターはこちら



製造販売元【文献請求先及び問い合わせ先】

塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-1-8
医薬情報センター TEL 0120-956-734



XCV-C-0014(V01)
番 059176
2023年3月作成

ゾコーバ[®]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

妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性は服用できません

新型コロナウイルス感染症について

- 新型コロナウイルス感染症は、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)によって引き起こされる感染症であり、COVID-19とも呼ばれます。
- 発症時の主な症状として、発熱、呼吸器症状(咳、のどの痛みなど)、倦怠感、頭痛、消化器症状、鼻汁、味覚異常、嗅覚異常、関節痛、筋肉痛などがあります。新型コロナウイルスに感染した人は、軽症であった方、治癒する方も多いですが、重症化する方は、普通の風邪症状が出てから約5～7日程度で、症状が急速に悪化し、肺炎に至るとされています。
- また、新型コロナウイルスでは、発症の2日前から発症後7～10日間程度他の人に感染させる可能性があると考えられています。症状のある方の場合、発症日から7日間経過し、かつ、症状軽快から24時間経過している場合、8日目から療養解除が可能とされていますが、10日間感染リスクが残存することから、自身による検温、高齢者等重症化リスクのある方との接触や感染リスクの高い行動を控えていただく等、自主的な感染予防行動の徹底が必要とされています。
- 一般的に、ウイルスは流行していく中で少しずつ変異をおこし、ウイルスの性質が変化することがあります。新型コロナウイルスについても、変異によって感染の広がりやすさや、引き起こされる病気の重さが変わることもあれば、ワクチンや薬が効きにくくなることもあります。そのため、症状や療養期間などについては、最新の情報を必ずご確認ください。

ゾコーバ[®]錠の効果について

ゾコーバ[®]錠は、新型コロナウイルス感染症の治療薬として緊急承認^{*}されました。承認時において有効性及び安全性に係る情報は限られており、引き続き情報を収集中です。データが集積された後に、有効性及び安全性が改めて評価されます。新型コロナウイルス感染症に対する有効性及び安全性を確認するための臨床試験が実施中であり、今後、ゾコーバ[®]錠の有効性及び安全性に関する評価が変わる可能性があります。

^{*}緊急承認とは、国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがある疾病のまん延その他の健康被害の拡大を防止するため緊急に使用されることが必要な医薬品であり、かつ、当該医薬品の使用以外に適当な方法がない場合に、厚生労働大臣が、専門家の意見を聞いた上で、通常の承認の要件を満たさない場合でも承認が可能となる制度です。

ゾコーバ[®]錠の服用をはじめるにあたって

以下の①～④に該当する場合は、ゾコーバ[®]錠を服用できません。

以下のいずれかに該当する方は、治療を行う前に、必ず担当の医師、薬剤師、又は看護師にお知らせください。

- ① 過去にゾコーバ[®]錠に含まれる成分で過敏症のあった方
- ② 以下に記載している【ゾコーバ[®]錠服用中は使用できない薬剤】に記載のある薬剤を服用されている方
- ③ 腎臓又は肝臓の機能が低下している方で、コルヒチンを服用中の方
- ④ 妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性

以下の⑤～⑧に該当する場合は、ゾコーバ[®]錠を服用の際に注意が必要です。

以下のいずれかに該当する方は、治療を行う前に、必ず担当の医師、薬剤師、又は看護師にお知らせください。

- ⑤ 肝機能が低下している方
- ⑥ 妊娠可能な女性
- ⑦ 授乳中の女性又は授乳を予定されている女性
- ⑧ 【ゾコーバ[®]錠服用中は使用できない薬剤】以外の薬を服用している方

【ゾコーバ[®]錠服用中は使用できない薬剤】

- 抗精神病薬：ピモジド(オーラップ)、プロナンセリン(ロナセン)、ルラシドン塩酸塩(ラツォーダ)
- 抗不整脈薬：キニジン硫酸塩水和物
- 頻脈性不整脈・狭心症治療薬：ペプリジル塩酸塩水和物(ペプリコール)
- 抗血小板薬：チカグレロル(プリリント)
- 選択的アルドステロンブロッカー：エプレレノン(セララ)
- 頭痛治療薬：エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン(クリアミン)、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩
- 子宮収縮薬：エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩(パルタンM)
- 高脂血症治療薬：シンバスタチン(リポバス)、ロミタピドメシル酸塩(ジャクスタピッド)
- 睡眠導入薬：トリアゾラム(ハルシオン)
- グレリン様作用薬：アナモレリン塩酸塩(エドルミズ)
- HCNチャネル遮断薬：イバブラジン塩酸塩(コララン)
- 抗悪性腫瘍薬：ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期〕(ベネクレクタ)、イブルチニブ(イムブルピカ)、アパルタミド(アーリーダ)、エンザルタミド(イクスタンジ)、ミトタン(オパブリム)
- 降圧薬：アゼルニジピン(カルブロック)、アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシミル(レザルタス配合錠)
- 不眠症治療薬：スボレキサント(バルソムラ)
- 肺高血圧症治療薬：タダラフィル(アドシルカ)、リオシグアト(アデムパス)
- 勃起不全治療薬：バルデナフィル塩酸塩水和物(レビトラ)
- 抗酸菌症治療薬：リファブチン(ミコブチン)

【裏面も必ずご確認ください】

【ゾコーバ®錠服用中は使用できない薬剤(続き)】

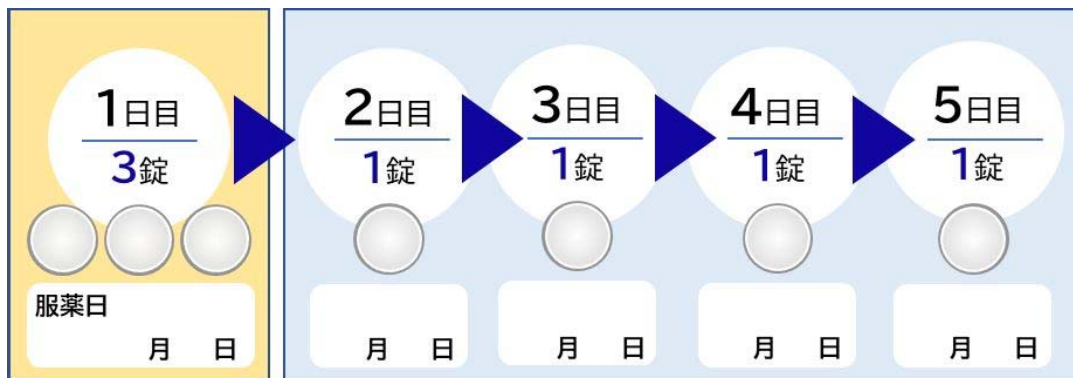
- 非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬: フィネレノン(ケレンディア)
- 選択的直接作用型Xa因子阻害薬: リバーロキサパン(イグザレルト)
- 抗てんかん薬: カルバマゼピン(テグレートール)、フェニトイン(ヒダントール、アレビアチン)、ホスフェニトインナトリウム水和物(ホストイン)
- 抗結核薬: リファンピシン(リファジン)
- 食品など: セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品(ハーブティー、サプリメントなど)

女性の患者さんへの注意事項

- ◆ **妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性はゾコーバ®錠を服用できません。**
ゾコーバ®錠は、動物実験で、ウサギの胎児に催奇形性が認められており、人での影響はわかっていませんが、妊娠中に服用することで、胎児奇形を起こす可能性があります。
 - 現在、妊娠中又は妊娠している可能性がある場合には、医師、薬剤師又は看護師にお伝えください。
 - 前回の月経後に性交渉を行った場合は妊娠している可能性があります。
 - 妊娠初期の妊婦では、妊娠検査で陰性を示す場合があります。
 - 実際に、ゾコーバ®錠を服用した後で妊娠していたことがわかった事例があります。
 - 妊娠する可能性のある女性は、ゾコーバ®錠を服用中及び最終服用後2週間以内に性交渉を行う場合は、パートナーと共に適切な避妊を行ってください。
 - ゾコーバ®錠を服用中及び最終服用後2週間以内に妊娠した、あるいは妊娠していることがわかった場合には、直ちに医師、薬剤師又は看護師に相談してください。
- ◆ **授乳中の女性はゾコーバ®錠を服用中及び最終服用後2週間は授乳を避けることが望ましいです。**

ゾコーバ®錠の服薬方法

- ゾコーバ®錠は必ず **5日間** 服用してください。
- **1日目**には1回**3錠**(375 mg)、**2~5日目**には1日1回**1錠**(125 mg)を服用してください。
- 食事の有無にかかわらず服用できます。
- 飲み忘れに気が付いた場合は、医師、薬剤師、又は看護師に相談してください。決して2回分を1度に服用しないでください。
- 症状が良くなった場合でも5日間飲み切ってください。
 - 万が一、薬が残ってしまった場合でも、絶対に他の人に譲らないでください。
 - 残った薬は保管せず、患者さん自身で廃棄又は薬剤師にお渡しください。
 - 副作用等で中止する場合は医師、薬剤師又は看護師に相談してください。



予想される副作用について

ゾコーバ®錠で確認されている副作用は以下のとおりです。

- | | |
|---------|----------------|
| ● 発疹 | ● 脂質異常症 |
| ● そう痒 | ● HDLコレステロール低下 |
| ● 悪心 | ● トリグリセリド上昇 |
| ● 嘔吐 | ● ビリルビン上昇 |
| ● 下痢 | ● 血中コレステロール低下 |
| ● 腹部不快感 | ● 血清鉄上昇 |
| ● 頭痛 | |

まだ知られていない副作用やリスクがあるかもしれません。これまでに報告されていない症状・疾患があらわれる可能性もありますので、異常を感じた場合には、担当の医師、薬剤師又は看護師に相談してください。



ゾコーバ[®]錠 125mg

「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、 又は妊娠する可能性のある女性」に関するお願い

ゾコーバ[®]錠125mg(以下、本剤)の投与に際しましては、以下の点にご留意ください。

- **妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性には投与できません。**
- この薬は、動物実験で、ウサギの胎児に催奇形性が認められており、人での影響はわかっていませんが、妊娠中に服用することで、胎児奇形を起こす可能性があります。
- 処方される前に、問診において別紙のチェックリストをご使用になり、患者さんが妊娠していないこと、又は妊娠している可能性がないことを必ず確認してください。
 - － 前回の月経後に性交渉を行った場合は妊娠している可能性があります。
 - － 妊娠初期の妊婦では、妊娠検査で陰性を示す場合があることにご留意ください。
 - － 実際に、本剤を服用した後で妊娠していたことがわかった事例があります。
- 妊娠する可能性のある女性に対して、本剤投与中及び最終投与後2週間*以内に性交渉を行う場合は、パートナーと共に適切な避妊を行うように指導してください。
 - *最終投与後の避妊期間は、健康成人女性を対象とした試験における本剤の半減期の中央値(51.4時間)及び最大値(66.4時間)の5倍に相当する。
- 本剤投与中及び最終投与後2週間以内に妊娠した、あるいは妊娠していることがわかった場合には、直ちに医師、薬剤師又は看護師に相談するよう指導してください。
- 本剤の投与を開始した後に患者さんが妊娠した、あるいは妊娠していることがわかった場合には、以下の安全性情報の連絡先にご連絡ください。

安全性情報の連絡先

- 担当MRIに連絡
- 塩野義製薬 医薬情報センター(0120-956-734)に電話
- 塩野義製薬 医療関係者向けウェブサイト
(<https://www.shionogi.co.jp/med/index.html>)の医療用医薬品有害事象情報連絡フォームを使用

- 万が一、服用開始後に妊娠が判明した患者さんには希望に応じて、妊娠と薬情報センター(0120-41-24-93、受付時間 月～金曜日10:00-12:00、13:00-16:00)へのご相談が可能です。妊娠と薬情報センターには専用の相談窓口が設けられています。もしくは近隣の産婦人科医をご紹介ください。
- 患者さんの服薬状況を確認してください。
- 症状が良くなった場合でも5日間飲み切るよう指導してください。
 - － 万が一、薬が残ってしまった場合でも絶対に他の人に譲らないよう指導してください。
 - － 残った薬は保管せず、患者さん自身で廃棄又は薬剤師にお渡しするよう指導してください。
 - － 副作用等で中止する場合は医師、薬剤師又は看護師に相談するよう指導してください。

電子添文「2.禁忌」「9.特定の背景を有する患者に関する注意」より抜粋

- 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)**
2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠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]

生殖発生毒性試験データ

● ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラット(各群雌雄20例)に0(対照群)、20、60又は1000mg/kg/日のエンシトレルビル フマル酸を1日1回反復経口投与し、雌雄の受胎能及び初期胚発生への影響を評価した。

エンシトレルビル フマル酸投与に起因する毒性変化は、雌雄共に最高用量である1000mg/kg/日まで認められず、雌雄親動物の一般毒性、雌雄親動物の生殖機能及び初期胚発生に関する無毒性量は1000mg/kg/日と判断した。

● ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット(各群20例)に0(対照群)、20、60又は1000mg/kg/日のエンシトレルビル フマル酸を、胚・胎児の着床から硬口蓋閉鎖までの期間(妊娠6日目から妊娠17日目)、1日1回反復経口投与して、妊娠20日目に帝王切開し、母動物及び胚・胎児発生への影響を評価した。

1000mg/kg/日投与群において、母動物で投与期間中に体重増加抑制及び投与初期に摂餌量減少が認められた。胚・胎児では、1000mg/kg/日投与群で胎児発育遅延及び骨格変異所見として短小過剰肋骨の発現頻度の増加が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性及び胚・胎児の発生に関して60mg/kg/日、母動物の生殖機能に関して1000mg/kg/日と判断した。

● ウサギ胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギ(各群17～18例)に0(対照群)、30、100又は300mg/kg/日のエンシトレルビル フマル酸を、胚・胎児の着床から硬口蓋閉鎖までの期間(妊娠6日目から妊娠19日目)、1日1回反復経口投与して、妊娠28日目に帝王切開し、母動物及び胚・胎児発生への影響を評価した。

100mg/kg/日以上投与群において、母体毒性及び催奇形性が、300mg/kg/日投与群では胚・胎児致死が認められた。認められた奇形は、軸骨格の形態異常及び関連した外表の異常(短尾)であった。また100mg/kg/日投与群の1例では母体毒性に起因した流産が認められた。母動物の一般毒性及び生殖機能並びに胚・胎児の発生に関する無毒性量は30mg/kg/日と判断した。

また、妊娠ウサギ(各群18～20例)に0(対照群)、300mg/kg/日のエンシトレルビル フマル酸を、1日1回、3～4日間(妊娠6日目から妊娠9日目、妊娠10日目から妊娠12日目、妊娠13日目から妊娠15日目)反復経口投与した際にも、300mg/kg/日投与群において、胚・胎児の致死及び同様の奇形が認められた。

● ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

妊娠ラット(各群18～20例)に0(対照群)、20、60又は1000mg/kg/日のエンシトレルビル フマル酸を、妊娠6日から分娩を経て哺育20日まで、1日1回反復経口投与し、出生児の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能への影響を評価した。

1000mg/kg/日投与群において、母動物の体重の増加抑制及び低値傾向、摂餌抑制、並びに全児死亡が認められた。出生児では、母体毒性が認められた1000mg/kg/日投与群で出生児数、生存率及び体重の低値並びに眼瞼開裂及び雌雄の性成熟の遅延が認められた。これらを毒性変化と考え、母動物の一般毒性及び生殖機能並びに次世代の発生に関する無毒性量は60mg/kg/日と判断した。

社内資料：エンシトレルビルの生殖発生毒性試験[承認時評価資料]



SHIONOGI

製造販売元[文献請求先及び問い合わせ先]

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町3-1-8

医薬情報センター TEL 0120-956-734

ゾコーバ[®]錠125mg (以下:本剤) を 服用する際の事前チェックリスト

説明者と患者さんとで、以下の項目を必ず確認してください



妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性はこの薬を服用できません。

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



現在、妊娠中又は妊娠している可能性がある場合には、医師、薬剤師又は看護師に申し出てください。

- －前回の月経後に性交渉を行った場合は妊娠している可能性があります。
- －妊娠初期の妊婦では、妊娠検査で陰性を示す場合があります。
- －実際に、本剤を服用した後で妊娠していたことがわかった事例があります。



妊娠する可能性のある女性は、本剤を服用中及び最終服用後2週間以内に性交渉を行う場合は、パートナーと共に適切な避妊を行ってください。



本剤を服用中及び最終服用後2週間以内に妊娠した、あるいは妊娠していることがわかった場合には、直ちに医師、薬剤師又は看護師に相談してください。



症状が良くなった場合でも5日間飲み切ってください。

- －万が一、薬が残ってしまった場合でも絶対に他の人に譲らないでください。
- －残った薬は保管せず、患者さん自身で廃棄又は薬剤師にお渡しください。
- －副作用等で中止する場合は医師、薬剤師又は看護師に相談してください。

ゾコーバ[®]錠125mgを処方された 女性の患者さんご家族のみなさまへ

**妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性は
このおくすりを服用できません。**

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

- 現在、妊娠中又は妊娠している可能性がある場合には、医師、薬剤師又は看護師にお伝えください。
 - － 前回の月経後に性交渉を行った場合は妊娠している可能性があります。
 - － 妊娠初期の妊婦では、妊娠検査で陰性を示す場合があります。
 - － 実際に、このおくすりを服用した後で妊娠していたことがわかった事例があります。
- 症状が良くなった場合でも5日間飲み切ってください。
 - － 万が一、おくすりが残ってしまった場合でも絶対に他の人に譲らないでください。
 - － 残ったおくすりは保管せず、患者さん自身で廃棄又は薬剤師にお渡ししてください。
 - － 副作用等で中止する場合は医師、薬剤師又は看護師に相談してください。
- 妊娠する可能性のある女性は、このおくすりを服用中及び最終服用後2週間以内に性交渉を行う場合は、パートナーと共に適切な避妊を行ってください。
- このおくすりを服用中及び最終服用後2週間以内に妊娠した、あるいは妊娠していることがわかった場合には、直ちに医師、薬剤師又は看護師に相談してください。
- 万が一、服用開始後に妊娠が判明した場合には、妊娠と薬情報センター（0120-41-24-93、受付時間 月～金曜日10:00-12:00、13:00-16:00）へのご相談が可能です。妊娠と薬情報センターには専用の相談窓口が設けられています。もしくは近隣の産婦人科医にご相談ください。

妊娠と薬情報センターはこちら



製造販売元【文献請求先及び問い合わせ先】

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町3-1-8

医薬情報センター TEL 0120-956-734



XCV-C-0014(V01)

番 059176

2023年3月作成

ゾコーバ[®]錠125m gに係る
医薬品リスク管理計画書

塩野義製薬株式会社

® : 登録商標

ゾコーバ®錠 125mg に係る 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ゾコーバ錠125mg	有効成分	エンシトレルビル フマル酸
製造販売業者	塩野義製薬株式会社	薬効分類	87625
提出年月日		令和5年3月16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】
なし	催奇形性	中等度以上の肝機能障害患者での安全性

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

↓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
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
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）

↓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
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」に関するお願い）の作成と提供
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）の作成と提供

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">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。		
備考	本剤は 2022 年 11 月に医薬品医療機器等法第 14 条の 2 の 2 第 1 項に基づき緊急承認された。		

変更の履歴

前回提出日：令和5年1月25日

変更内容の概要：

1. 患者向け資材「ゾコーバ®錠 125mg を処方された女性の患者さんにご家族のみなさまへ」の新規作成
2. 医療従事者向け資材（ゾコーバ®錠 125mg 「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性」に関するお願い）及び患者向け資材（同意説明文書・患者ハンドブック）の「妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性」に関する注意の項及び「残薬」に関する注意の項改訂
3. 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」のタイトルを「ゾコーバ®錠 125mg 「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性」に関するお願い」に変更
4. 「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」の目的及び評価項目の変更

変更理由：

1. 2. 「妊娠する可能性のある女性」に対して妊娠に係る注意喚起をより認知していただくため。また、残薬が、他者、特に妊娠する可能性がある女性に渡って服薬されないように徹底するため。
3. 記載整備
4. SARS-CoV-2 感染者対象の国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験の治験実施計画書内容の改訂に伴う記載整備のため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク
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、患者向け資材及び医療従事者向け資材の作成及び提供を行う。

【選択理由】

催奇形性に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報

中等度以上の肝機能障害患者での安全性

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 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
一般使用成績調査	
	<p>【目的】 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>【実施計画】 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>【実施計画の根拠】 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>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 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。 ・ 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。 <p>【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】 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"> ・ 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。 ・ 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。
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>【安全性検討事項】 中等度以上の肝機能障害患者での安全性</p> <p>【目的】 肝機能障害患者における薬物動態を評価する</p> <p>【実施計画】 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）	
	<p>承認前から実施している SARS-CoV-2 感染者対象の国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験を継続して実施する。</p> <p>【目的】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 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有効性を探索する。 <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：2022 年 1 月～2022 年 8 月 登録期間：2022 年 1 月～2022 年 7 月 目標症例数：軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者/ 1590 例、無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者/ 480 例 観察期間：本剤の投与開始から 28 日間 評価項目：軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者に対して COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間を主要評価項目、Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量及び SARS-CoV-2 のウイルスカ価陰性が最初に確認されるまでの時間を主要な副次評価項目とした。無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者に対して、主要評価項目は設定しない。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 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。 <p>【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】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 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>【目的】 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"> ・ 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 <p>【具体的な方法】 以下の資材を本剤専用の医療従事者向けホームページに掲載するとともに本剤納入医療機関に提供し、資材の活用を依頼する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ゴコーバ®錠 125mg による治療に係る同意説明文書 ・ 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 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 報告の予定時期：国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験総括報告書作成時、安全性定期報告時 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験総括報告書作成時、安全性定期報告時に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」に関するお願い）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 催奇形性</p> <p>【目的】 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>【具体的な方法】 以下の資材を本剤専用の医療従事者向けホームページに掲載するとともに本剤納入医療機関に提供し、資材の活用を依頼する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ゴコーバ®錠 125mg 「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性」に関するお願い <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 報告の予定時期：国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験総括報告書作成時、安全性定期報告時 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験総括報告書作成時、安全性定期報告時に妊婦へ投与されていないことを確認し、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断された場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。</p>

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ご家族のみなさまへ）の作成と提供

【安全性検討事項】

催奇形性

【目的】

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

【具体的な方法】

以下の資材を本剤専用の医療従事者向けホームページに掲載するとともに本剤納入医療機関に提供し、資材の活用を依頼する。

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

【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

報告の予定時期：国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験総括報告書作成時、安全性定期報告時

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験総括報告書作成時、安全性定期報告時に妊婦へ投与されていないことを確認し、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断された場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始より 6 ヵ月後	実施中	市販直後調査 終了から 2 ヶ 月以内
一般使用成績調査	3000 例	・調査開始半年 後又は評価可 能な症例の調 査票データが 1000 例収集さ れた時点のい ずれか早い時 点 ・安全性定期報 告時 ・調査終了時	実施中	調査開始 1.5 年 後の安全性定 期報告書作成 時
肝機能障害を有する被 験者を対象とした臨床 薬理試験	肝機能正常健康成人、 軽度肝機能障害患者 及び中等度肝機能障害 患者：各 8 例	試験総括報告 書作成時	実施中	2023 年 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	終了	作成済(2022 年 12 月提出)
	第Ⅱb/Ⅲ相パート(無 症候/軽度症状のみ有 する SARS-CoV-2 感染 者)：480 例	試験総括報告 書作成時	実施中	2023 年 3 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 ヶ月後	実施中
投与に際しての患者への説明と理解の実施（同意説明文書、患者ハンドブック）	国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験総括報告書作成時、安全性定期報告時	実施中
医療従事者向け資材（ゾコーバ®錠 125mg 「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性」に関するお願い）の作成と提供	国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験総括報告書作成時、安全性定期報告時	実施中
患者向け資材（ゾコーバ®錠 125mg を処方された女性の患者さんにご家族のみなさまへ）の作成と提供	国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験総括報告書作成時、安全性定期報告時	実施中

ゾコーバ錠 125 mg 市販直後調査に関するご報告 【第 7 回中間報告】 <補遺>

先般、販売開始から令和 5 年 3 月 5 日までの副作用収集状況等を本資料の 5 頁以降のとおりご報告しましたが、その後、本剤投与の数日後に妊娠検査薬で陽性反応が出たことを担当医師に申告した症例が 1 例確認されました。それ以外の情報がないため、現時点では妊娠が確定できた症例ではございませんが、ご留意いただきたい重要な症例と判断し、追加でご報告します。

これまで「妊娠していない」又は「妊娠している可能性がない」ことについて、入念な事前確認をお願いして参りましたが、「妊娠している可能性のある症例」への投与に相当する事案が確認されました。

今回の事案におきましては、妊婦や妊娠に関しての注意事項が記載されている同意説明文書を用いて、担当医師から十分な説明を受け、患者さんから同意取得のうえで本剤の投与がされておりますが、既存の資材『[「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](#)』の「事前チェックリスト（3 頁）」による聞き取りが行われていませんでした。先生方におかれましては、今一度、「事前チェックリスト」活用の励行及び確認の手順の順守（次頁）を徹底いただきますようお願い申し上げます。

また、弊社としましては、「妊娠する可能性のある女性」に対して妊娠に係る注意喚起をより認知いただくために、既存の資材の記載内容を見直し、さらに「[ゾコーバ錠 125mg を処方された女性の患者さんにご家族のみなさまへ](#)（4 頁）」を新たに作成しましたので、以下のとおりお知らせします。なお、これらの資材は、[ゾコーバ錠 125mg | 製品情報一覧 | 医療関係者向け情報 Web サイト](#)に公開しており、市販直後調査を通じて弊社 MR から情報提供を行いますので、ご確認をよろしくお願いいたします。

<対象資材>

◇ 投与に際しての患者への説明と理解の実施の為の資材：

- ・ ゾコーバ錠 125mg による治療に係る同意説明文書
- ・ 患者ハンドブック「[ゾ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](#)」

◇ 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](#)

◇ 患者向け資材（薬袋同梱資材）：

- ・ [ゾコーバ錠 125mg を処方された女性の患者さんにご家族のみなさまへ](#)（新規作成）

<主な資材の改訂内容・新規作成>

1. 本剤交付時、再度、妊娠していないことを徹底して確認いただき、患者に交付してさらに注意を促す目的で、「[ゾコーバ錠 125mg を処方された女性の患者さんにご家族のみなさまへ](#)」を新たに作成（薬袋に入る A6 版サイズ）
2. 残薬が、他者、特に妊娠する可能性がある女性に渡って服薬されてしまわないように「医療従事者向け資材」に「患者さんの服薬状況を確認いただくこと」及び「全対象資材」に「万が一、薬が残ってしまった場合、残った薬は保管せず、患者さん自身で廃棄または薬剤師にお渡しいただくこと」を追記

3. 「妊娠している女性」・「妊娠している可能性のある女性」に対する注意点を以下のように追記・修正
 - 1) 対象資材のうち「患者向け資材等の資材」の冒頭に以下を追記し注意喚起を強調

妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性は本剤を服用できません
 - 2) 「現在、妊娠中又は妊娠している可能性がある場合」の確認事項は、以下のように簡条書きにして分かりやすく表現し、さらに本剤投与後に妊娠していたことが判明した事例が発生していることを説明
 - ◇ 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。
 - ◇ 妊娠初期の妊婦では、妊娠検査で陰性を示す場合があります。
 - ◇ 実際に、本剤を服用した後で妊娠していたことがわかった事例があります。

＜「妊娠する可能性のある女性」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（次頁）を用いて「前回の月経後に性交渉を行った場合は妊娠している可能性があること」等を説明いただき、「妊娠していない」又は「妊娠している可能性がない」ことを患者さんに確認
 - ※参考：令和5年2月24日付事務連絡「[新型コロナウイルス感染症における経口抗ウイルス薬（ゾコーバ錠 125mg）の使用にあたっての注意喚起に係る追加の情報提供](#)」
- 2) そのうえで同意説明文書にて「妊娠していない」又は「妊娠している可能性がない」ことについての同意を取得
- 3) 本剤交付時に、「妊娠する可能性がある女性」に対しては、新たに作成した資材「[ゾコーバ®錠 125mg を処方された女性の患者さんとご家族のみなさまへ](#)」を本剤と共に患者さんに提供し、「妊娠していない」又は「妊娠している可能性がない」ことについて再確認

＜重要な潜在的リスク＞【医薬品リスク管理計画書（2023年3月作成版）からの抜粋、一部改編】

催奇形性	
	重要な潜在的リスクとした理由： 生殖発生毒性試験において、ウサギでは、臨床曝露量の5.0倍相当以上で胎児に催奇形性が認められている。ラットでは、同様の異常は認められていない。 臨床試験において、妊娠中の女性への本剤の投与経験はない。 以上より、催奇形性を重要な潜在的リスクと設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容： ・ 通常の医薬品安全性監視活動
	リスク最小化活動の内容： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「2. 禁忌」、「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」の項及び「患者向医薬品ガイド」に記載して注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、「医療従事者向け資材」：『 「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性」に関するお願い 』及び「患者向け資材」：「 ゾコーバ®錠 125mg を処方された女性の患者さんとご家族のみなさまへ 」の作成及び提供を行う。

【添付文書からの抜粋】2022年11月作成（第1版）

- 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**
 （略）
 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

『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』の別紙

別紙

ゾコーバ[®]錠125mg(以下:本剤)を 服用する際の事前チェックリスト

説明者と患者さんと、以下の項目を必ず確認してください



妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性はこの薬を服用できません。

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



現在、妊娠中又は妊娠している可能性がある場合には、医師、薬剤師又は看護師に申し出てください。

－ 前回の月経後に性交渉を行った場合は妊娠している可能性があります。

－ 妊娠初期の妊婦では、妊娠検査で陰性を示す場合があります。

－ 実際に、本剤を服用した後で妊娠していたことがわかった事例があります。



妊娠する可能性のある女性は、本剤を服用中及び最終服用後2週間以内に性交渉を行う場合は、パートナーと共に適切な避妊を行ってください。



本剤を服用中及び最終服用後2週間以内に妊娠した、あるいは妊娠していることがわかった場合には、直ちに医師、薬剤師又は看護師に相談してください。



症状が良くなった場合でも5日間飲み切ってください。

－ 万が一、薬が残ってしまった場合でも絶対に他の人に譲らないでください。

－ 残った薬は保管せず、患者さん自身で廃棄又は薬剤師にお渡しください。

－ 副作用等で中止する場合は医師、薬剤師又は看護師に相談してください。



「ゾコーバ®錠 125mg を処方された女性の患者さんにご家族のみなさまへ」

ゾコーバ®錠125mgを処方された 女性の患者さんにご家族のみなさまへ

**妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性は
このおくすりを服用できません。**

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

- 現在、妊娠中又は妊娠している可能性がある場合には、医師、薬剤師又は看護師にお伝えください。
 - － 前回の月経後に性交渉を行った場合は妊娠している可能性があります。
 - － 妊娠初期の妊婦では、妊娠検査で陰性を示す場合があります。
 - － 実際に、このおくすりを服用した後で妊娠していたことがわかった事例があります。
- 症状が良くなった場合でも5日間飲み切ってください。
 - － 万が一、おくすりが残ってしまった場合でも絶対に他の人に譲らないでください。
 - － 残ったおくすりは保管せず、患者さん自身で廃棄又は薬剤師にお渡ししてください。
 - － 副作用等で中止する場合は医師、薬剤師又は看護師に相談してください。
- 妊娠する可能性のある女性は、このおくすりを服用中及び最終服用後2週間以内に性交渉を行う場合は、パートナーと共に適切な避妊を行ってください。
- このおくすりを服用中及び最終服用後2週間以内に妊娠した、あるいは妊娠していることがわかった場合には、直ちに医師、薬剤師又は看護師に相談してください。
- 万が一、服用開始後に妊娠が判明した場合には、妊娠と薬情報センター(0120-41-24-93、受付時間 月～金曜日10:00-12:00、13:00-16:00)へのご相談が可能です。妊娠と薬情報センターには専用の相談窓口が設けられています。もしくは近隣の産婦人科医にご相談ください。

妊娠と薬情報センターはこちら



製造販売元【文献請求先及び問い合わせ先】
塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-1-8
医薬情報センター TEL 0120-956-734



XCV-C-0014 (V01)
番 059176
2023年3月作成

市販直後調査

令和4年11月～令和5年5月

令和5年3月
塩野義製薬株式会社

ゾコーバ錠 125 mg 市販直後調査に関するご報告 【第7回中間報告】

謹啓

時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品につき格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。また、令和4年11月24日よりお願いしております「ゾコーバ錠 125 mg」の市販直後調査にご協力を賜り、重ねて御礼申し上げます。

さて、先生方よりご報告いただきました症例情報及び副作用等につきまして、販売開始から令和5年3月5日までの収集状況をご報告致します。ご診療の一助となれば幸いに存じます。

本剤の使用にあたりましては、今後とも添付文書並びに医薬品リスク管理計画書の注意喚起等の記載事項をご参照の上、適正にご使用くださいますようお願い申し上げます。

なお、副作用が発現した場合は担当の医薬情報担当者(MR)までご連絡をお願い申し上げます。

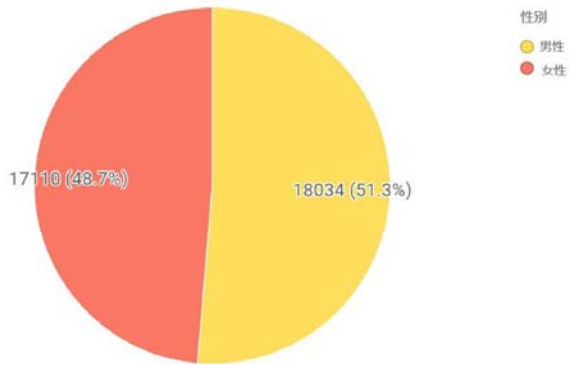
謹白

収集期間：令和4年11月24日～令和5年3月5日

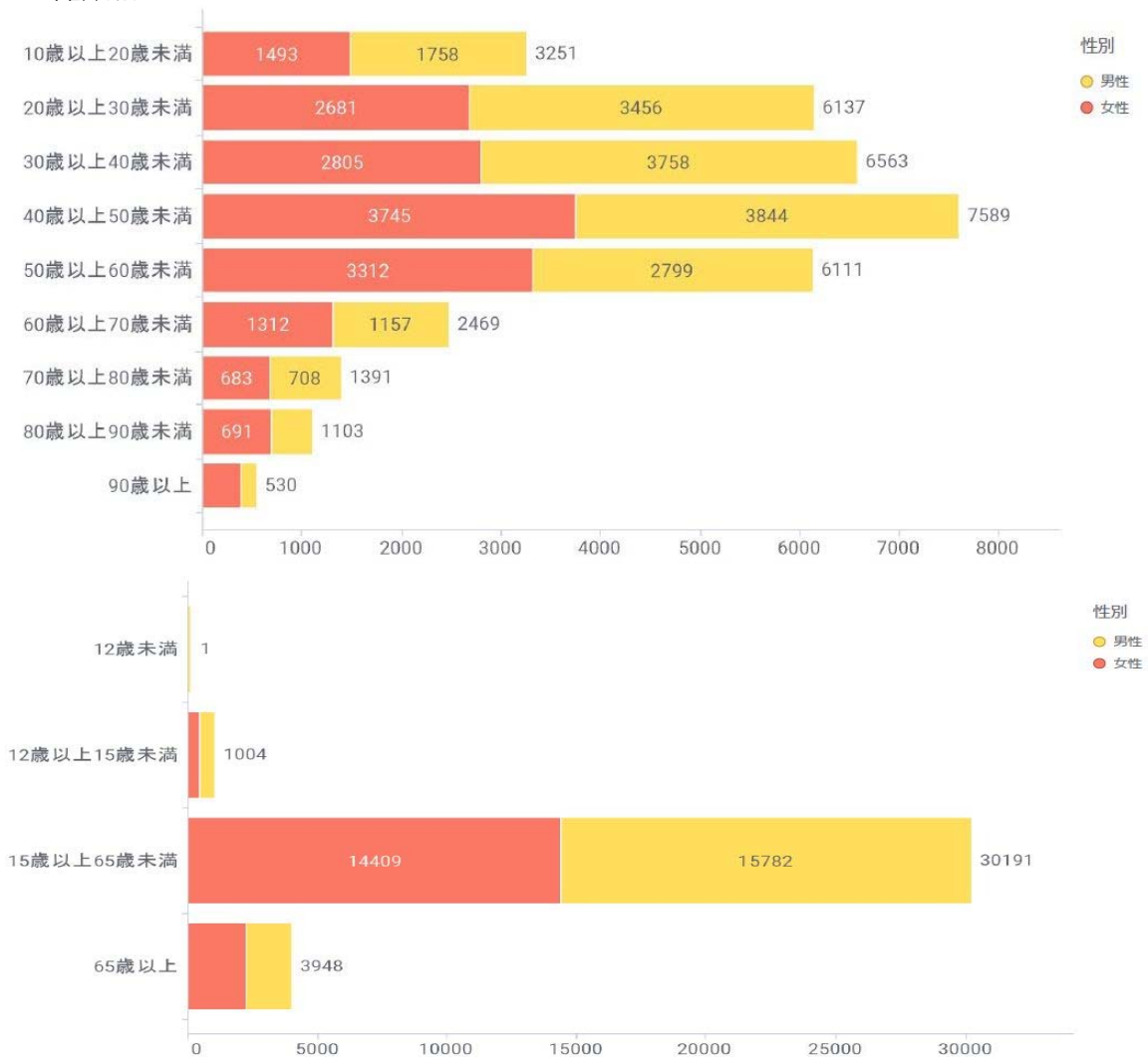
使用者状況※：

推定使用患者数	35,144
---------	--------

■性別



■年齢群別



※ゾコーバ登録センターのデータ集計

ゾコーバ錠 市販直後調査における「副作用収集状況」報告

<重篤症例>

	重篤
副作用例数	8
副作用件数	8

収集期間：令和4年11月24日～令和5年3月5日

MedDRA/J version (25.1)

器官別大分類	重篤	
	例数	件数
副作用名		
免疫系障害	1	1
* アナフィラキシー反応		1
血管障害	1	1
* 低血圧		1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1
* 間質性肺疾患		1
胃腸障害	1	1
* 麻痺性イレウス		1
筋骨格系および結合組織障害	1	1
* 横紋筋融解症		1
妊娠、産褥および周産期の状態	1	1
* 流産		1
生殖系および乳房障害	1	1
* 月経中間期出血		1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1
* 低体温		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	461
副作用件数	608

収集期間：令和4年11月24日～令和5年3月5日

MedDRA/ J version (25.1)

器官別大分類 副作用名	非重篤	
	例数	件数
感染症および寄生虫症	3	3
* 急性副鼻腔炎		2
* 咽喉頭炎		1
血液およびリンパ系障害	1	1
* リンパ節症		1
代謝および栄養障害	6	6
* 食欲減退		6
精神障害	5	5
* 幻覚		1
* 幻聴		1
* 不眠症		3
神経系障害	107	114
* 嗅覚錯誤		1
* 嗅覚障害		1
頭痛		90
* 振戦		1
* 意識消失		1
* 傾眠		1
* 浮動性めまい		7
頭部不快感		2
* 感覚鈍麻		6
* 錯感覚		1
* 味覚不全		1
* 味覚障害		2
心臓障害	3	3
* 上室性頻脈		1
* 動悸		2
血管障害	3	4
* 低血圧		1
* 表在静脈隆起		1
* 蒼白		2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	7
* 喘息		4
* 過換気		1
* 咳嗽		1
* 口腔咽頭痛		1
胃腸障害	303	349
* 血便排泄		3
下痢		176
* 便秘		2
軟便		18
* 腹痛		12
* 上腹部痛		4
腹部不快感		6
悪心		89
嘔吐		36
* 口腔内不快感		1

器官別大分類	非重篤	
	例数	件数
副作用名		
* 口の感覚鈍麻		1
* 口の錯感覚		1
皮膚および皮下組織障害	67	74
蕁麻疹		10
湿疹		2
薬疹		5
紅斑		4
そう痒症		15
発疹		34
丘疹性皮膚		1
* 冷汗		1
* 多汗症		2
筋骨格系および結合組織障害	1	1
* 筋骨格硬直		1
腎および尿路障害	4	5
* 血尿		1
* 排尿困難		1
* 頻尿		2
* 尿閉		1
生殖系および乳房障害	4	4
* 月経中間期出血		3
* 月経障害		1
一般・全身障害および投与部位の状態	22	23
* 低体温		2
* 発熱		5
* 無力症		1
* 倦怠感		6
* 歩行障害		1
* 粘膜乾燥		1
* 浮腫		1
* 胸痛		2
* 悪寒		3
* 口渇		1
臨床検査	7	9
* 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		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
* SARS-CoV-2 検査陽性		1
* SARS-CoV-2RNA 増加		2

(ご注意)

*印は「使用上の注意」から予測できない副作用を示します。因果関係が不明のものも副作用としてカウントしています。

なお、追跡調査等により、重篤性、因果関係、副作用症状名等が変更となる場合もありますのでご了承ください。

ゾコーバ錠の医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に関する報告

＜重要な潜在的リスク＞【医薬品リスク管理計画書からの抜粋，一部改編】2023年1月作成版

催奇形性	
重要な潜在的リスクとした理由：	生殖発生毒性試験において、ウサギでは、臨床曝露量の5.0倍相当以上で胎児に催奇形性が認められている。ラットでは、同様の異常は認められていない。 臨床試験において、妊娠中の女性への本剤の投与経験はない。 以上より、催奇形性を重要な潜在的リスクと設定した。
医薬品安全性監視活動の内容：	・ 通常の医薬品安全性監視活動
リスク最小化活動の内容：	【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「2. 禁忌」、「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」の項及び「患者向医薬品ガイド」に記載して注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、「医療従事者向け資材」：「 妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性 」への投与に関するお願いの作成及び提供を行う。

【添付文書からの抜粋】2022年11月作成版

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

（略）

2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

市販直後調査において、本剤投与後に妊娠していることが判明した症例が2例集積されています。そのうち1例において、その後に流産されたことが確認されました。本剤の影響について、報告医師は「不明」と判断されています。企業としましては、自然流産^{*}の可能性もありますが、本剤の影響については「不明」と判断しています。いずれにしましても、「妊娠する可能性のある女性」に本剤を投与される際には、引き続き次の注意点にご留意願います。

本剤は、妊婦や妊娠に関しての注意事項が記載されている同意説明文書を用いて担当医師から患者さんへ十分な説明がされ、患者さんから同意取得のうえで投与されるものです。本症例を含め集積された2症例はいずれも同意取得がなされましたが、その後、本剤投与後に妊娠していることが判明しています。「妊娠する可能性のある女性」に本剤を投与される際には必ず、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」](#)への投与に関するお願い』をご確認のうえ、同資材別紙のチェックリストを用いて「妊娠していない」又は「妊娠している可能性がない」ことを十分にご確認いただきますようお願い申し上げます。合わせて同意説明文書・同意書にて「妊娠していない」又は「妊娠している可能性がない」ことについても患者さんに確認のうえ同意取得をお願い申し上げます。

本剤の適正使用に向け、今後も速やかな情報提供とより一層の注意喚起を行ってまいります。

※：医療機関で確認された妊娠の15%前後が流産になります。妊娠12週未満の早い時期での流産が8割以上でありほとんどを占めます。人工流産以外の自然に起きる流産のことを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1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6月

【添付文書からの抜粋】 2022年11月作成版
9.特定の背景を有する患者に関する注意 (略)
9.3 肝機能障害患者 肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。
9.3.1 肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者 投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.3、10.2 参照]
9.3.2 重度の肝機能障害患者（コルヒチンを投与中の患者を除く） 投与は推奨されない。本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。
9.3.3 中等度の肝機能障害患者（コルヒチンを投与中の患者を除く） 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験を実施中です。

市販直後調査において、中等度の肝機能障害のある患者へ本剤を投与した症例が7例集積されました。現時点で副作用等は発現していません。

XCV-F-501(G1)
令和5年3月作成