

市販直後調査の中間報告（製造販売業者の公表資料）

<対象薬剤>

販売名 : ゾコーバ錠 125mg
有効成分 : エンシトレルビル フマル酸
製造販売業者 : 塩野義製薬株式会社
販売開始年月日 : 令和4年11月24日
(集計対象期間 : 令和4年11月24日～令和5年3月5日)
(推定使用者数 : 35144 (人) 注)製造販売業者からの報告に基づく。)

<報告内容>

別紙のとおり

(別紙)

○非重篤な副作用の報告状況

期間	推定使用者数 (人)	報告数(例)	報告頻度(%)	<参考> 国際共同第Ⅱ /Ⅲ相試験第Ⅲ 相パートにおけ る副作用発現頻 度(%)
R4. 11/24-12/18	4640	62	1.34	24.5
R4. 11/24-R5. 1/5	11867	135	1.14	24.5
R4. 11/24-R5. 2/5	28050	330	1.18	24.5
R4. 11/24-R5. 3/5	35144	461	1.31	24.5 (148/604例)

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、既存の資料『[「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、既存の資料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と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、これらの資料は、[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申し上げます。

<対象資料>

◇ 投与に際しての患者への説明と理解の実施の為の資料：

- ・ 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](#)」

◇ 医療従事者向け資料：

- ・ [「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](#)

◇ 患者向け資料（薬袋同梱資料）：

- ・ [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](#)（新規作成）

<主な資料の改訂内容・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と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「医療従事者向け資料」に「患者さんの服薬状況を確認いただくこと」及び「全対象資料」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、以下のように箇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とご家族のみなさまへ」

ゾコーバ®錠125mgを処方された 女性の患者さんと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



SHIONOGI

製造販売元【文献請求先及び問い合わせ先】

塩野義製薬株式会社

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



XCV-C-0014 (V01)
審 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。

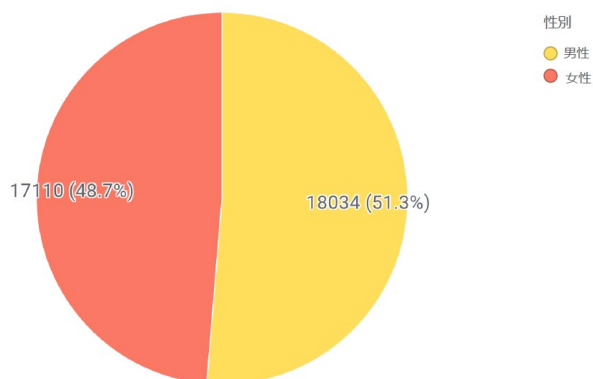
謹白

収集期間：令和4年11月24日～令和5年3月5日

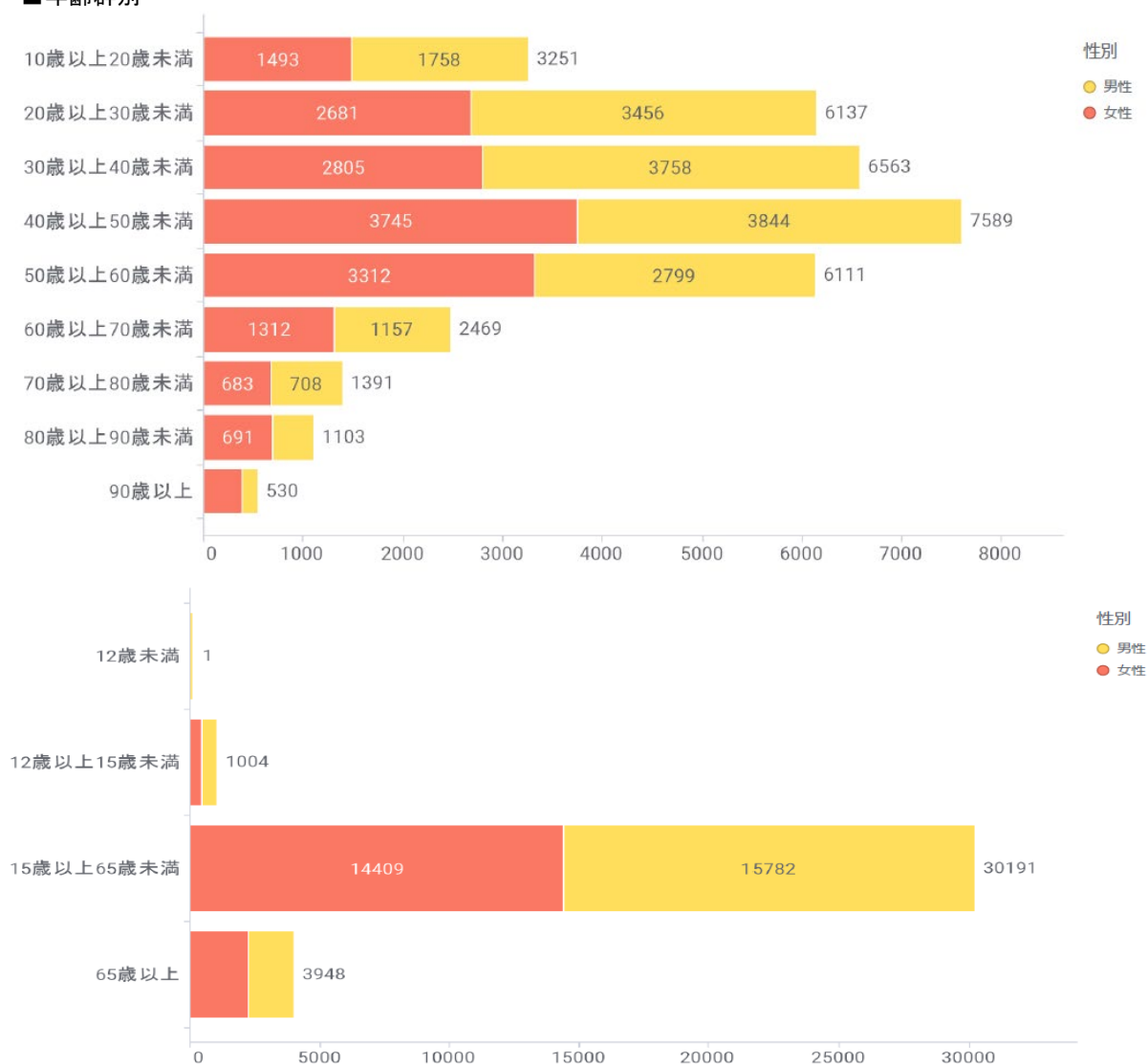
使用患者状況※：

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 副作用名	重篤	
	例数	件数
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 副作用名	非重篤	
	例数	件数
* 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
丘疹性皮疹		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」：「 <u>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</u> 」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】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、「肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験※」を実施する。
	リスク最小化活動の内容： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、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