

日病薬発第2022-180号  
令和5年1月30日

病院薬剤部門の長  
医薬品安全管理責任者 殿  
医療安全担当薬剤師

一般社団法人日本病院薬剤師会  
会 長 武 田 泰 生  
医療安全対策委員会  
委員 長 舟 越 亮 寛  
医薬情報委員会  
委員 長 後 藤 伸 之

医薬品の安全管理に関する留意点について  
(「ゾコーバ®錠 125mg」の緊急承認Ver1.1)

日本病院薬剤師会では、これまで折に触れ医薬品の安全管理に関する通知を発出して参りました。「ゾコーバ®錠 125mg」（有効成分：エンシトレルビルフマル酸。以下、ゾコーバ錠）については、本年5月に成立した緊急承認制度が初めて適用された薬剤であり、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の治療薬として医薬品医療機器等法第14条の2の2に基づき、令和4年11月22日に緊急承認されました。当会では令和4年12月17日に「医薬品の安全管理に関する留意点について（「ゾコーバ®錠 125mg」の緊急承認）を発出したところです。

今般、令和5年1月20日に厚生労働省 新型コロナウイルス感染症対策推進本部からの事務連絡として「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ついて」が発出されました。

新型コロナウイルス感染症患者の診療及び薬剤交付の場面では、検査情報の入手や常用薬についての情報の十分な聴取および収集が困難な状況も想像されますが、薬剤の特性を理解した上で、本剤の適正使用に取り組んでいただきますようお願いいたします。

関連情報を以下の通りまとめておりますので、適宜ご参照ください。

## 1. 緊急承認制度

「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こと」（医薬品医療機器等法第14条の2の2第1項第1号）が適用対象となる医薬品の要件とされ、安全性の「確認」を前提に、有効性が「推定」されれば緊急承認できることとされています。

緊急承認された医薬品等の市販後安全対策については、「緊急時の薬事承認の在り方等に関するとりまとめ」（令和3年12月27日厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会）において、

- ①緊急承認された医薬品、医療機器等の特性に応じたリスク管理計画等において、安全性監視計画等を設定し、リスク最小化計画を設定
- ②高頻度な審議会の開催等により、専門家の評価も踏まえつつ、安全対策を実施
- ③これまでの個別事例の因果関係評価に基づいた安全対策に加え、リアルワールドデータの活用や、集積する事例を統計的に解析した上での安全対策の実施とされています。

ゾコーバ錠の安全対策については、本年12月1日に開催された令和4年度第3回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会において、安全対策調査会に必要に応じて感染症の専門家を参考人として招き、月1回を目途として副作用等報告の状況を確認すること、MID-NET<sup>®</sup>（電子カルテ等の医療情報を大規模に収集・解析を行う医療情報データベース：Medical Information Database NETwork）を用いた早期安全性シグナルモニタリングを実施しその解析データを安全性の評価に用いること、及び令和5年度第1回同部会に解析結果を報告することが承認されました。

以上のとおり、これまでの海外で流通している医薬品等を対象とした特例承認薬とは異なり、緊急承認薬の安全性については、「確認」を前提とされているものの通常の承認医薬品等と同様、承認までに得られる情報には限りがあることから、製造販売後も適切に情報収集し、必要な安全対策を講ずることが重要です。

なお、特例承認薬、緊急承認薬は承認時に説明と同意が義務付けられている品目と義務付けられていない品目、市販後の情報の集積によって説明と同意の義務付けが解除される品目があります。品目ごとに都度最新の情報を確認ください。

緊急承認制度について

[https://www.mhlw.go.jp/stf/emergencyapproval\\_faq.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/emergencyapproval_faq.html)

## 2. ソコーバ錠の取り扱いに関する留意点

### 患者選択における留意点

本薬は臨床試験において「発症から72時間未満の患者群において、症状が快復するまでの時間」が主要評価項目として評価され、プラセボと比較して24.3時間（約1日）の短縮が認められています。添付文書においても「症状発現してから速やかに投与を開始すること、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」と記載されており、これまでのCOVID-19治療薬とは対象患者が異なることに注意が必要です。

### 小児への投与に関する留意点

本薬は12歳以上の小児への適応を有する一方、臨床試験において体重40kg未満の小児への投与経験はありません。審査報告書では、PMDAから「小児患者における本薬の投与経験は限られており、特に体重40kg未満の小児における投与経験はないことから、製造販売後においても引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には適切に医療現場に情報提供する必要がある」との意見が付与されています。本薬が小児（特に体重40kg未満の小児）へ処方された場合、副作用発現時に速やかに医療機関・薬局へ相談するように服薬指導を行う等、慎重な副作用モニタリングを行うことが望まれます。

### 妊婦又は妊娠している可能性のある女性、妊娠可能な女性に関する留意点（催奇形性）

ウサギにおいて臨床曝露量の5.0倍相当量以上で胎児に催奇形性が認められており、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は禁忌とされています。また、RMPの重要な潜在的リスクに「催奇形性」が挙げられており、RMPに基づき作成された資料には、「妊娠する可能性のある女性に対して、本薬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」と記載されています。催奇形性リスクが高いことを伝えるにあたり、RMP追加リスク最小化として作成された「医療従事者向け資料・チェックリスト」、「患者向け資料」、「同意説明文書・同意書」を適正に使用する等ご留意ください。

また、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ましたので上記留意点に加え、前回の月経後に性交渉を行った又は1か月以内に性交渉をした場合は妊娠している可能性があることにも留意して、本剤の処方を行う医療機関におかれては、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、入念にご確認ください。

### 肝機能障害患者への投与に関する留意点

本薬の主な消失過程は肝代謝であることから、添付文書には重度の肝機能障害患者への本薬の投与は推奨されないと記載されています。中等度以上の肝機能障害患者に対する本薬の投与経験はなく、RMPの重要な不足情報に「中等度以上の肝機能障害患者での安全性」が挙げられています。肝機能障害患者では、本薬の血中濃度上昇による副作用の発現、及び他剤との薬物相互作用が増強される可能性もあるため注意が必要です。

なお、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221試験）において軽度の肝機能障害患者における有害事象の発現割合は全体集団と比較して異ならなかったことから、軽度の肝機能障害患者への投与において、特段の懸念が生じる可能性は示唆されないとされています。

### 薬物相互作用に関する留意点

エンシトレルビルは薬物代謝酵素であるCYP3Aの阻害作用、CYP2B6及びCYP3A誘導作用、輸送担体であるP-糖タンパク、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT3及びOCT1の阻害作用を有することから、これらの基質となる薬剤の血漿中濃度に影響を及ぼす可能性が示されており、特にCYP3Aに対する阻害作用は強力かつ時間依存的であることが知られています。

ミダゾラムとの薬物相互作用を確認した試験において、エンシトレルビルを承認用量（Day1:375mg、Day2-5:125mg）で1日1回経口投与し、ミダゾラム2mgを本薬投与開始前（Day-2）に単独投与、本薬投与5日目（Day5）に併用投与したところ、ミダゾラムのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-inf</sub>は、単独投与時と比較してそれぞれ2.80倍及び6.77倍に増大しました。このことから、エンシトレルビルはCYP3Aの強い阻害薬とされ、多くの薬剤が併用禁忌・併用注意となっています。また、本薬のCYP3A阻害作用は時間依存的であることから、本薬投与終了後にCYP3Aの基質薬を投与する場合は、CYP3A阻害作用が残存している可能性に留意が必要です。

なお、他のCYP3A阻害薬、P-糖タンパク阻害薬及びBCRP阻害薬が、本薬に対して臨床的に問題となる薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられています。一方で、CYP3A誘導薬との併用により、本薬の血漿中濃度が低下する可能性があることから、強いCYP3A誘導薬は併用禁忌、中程度のCYP3A誘導薬は併用注意となっています。

併用禁忌薬・併用注意薬の確認には、下記のウェブサイトが利用可能です。検索時の注意事項（添付文書に薬効群で記載されている場合、一般名では検索できない等）に十分留意の上、ご活用ください。

塩野義製薬株式会社：ゾコーバ錠 薬物相互作用検索

[https://www.shionogi.co.jp/med/products/drug\\_sa/xocova/interaction/index.html](https://www.shionogi.co.jp/med/products/drug_sa/xocova/interaction/index.html)

日本医療薬学会：ゾコーバ（エンシトレルビル）の薬物相互作用マネジメントの手引き—第1版—

<https://www.jsphcs.jp/news/banner/20230119.pdf>

【その他、新型コロナウイルス感染症関連情報】

日本感染症学会：COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第15版（2022年11月22日）

[https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_drug\\_221122.pdf](https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_221122.pdf)

厚生労働省：新型コロナウイルス感染症COVID-19診療の手引き 第8.1版

（2022年10月5日）

<https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf>

（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への投与に関するお願い」

[https://www.shionogi.co.jp/med/products/drug\\_sa/xocova-att/XCV-C-0003.pdf](https://www.shionogi.co.jp/med/products/drug_sa/xocova-att/XCV-C-0003.pdf)

令和5年1月20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

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  
たつての注意喚起について

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125mg。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ましたので、管内医療機関に対し、下記のとおり注意喚起を  
お願いします。

記

1. 症例（製造販売業者からの報告）

今般、製造販売業者が実施している市販直後調査期間において、同意取得がなされた  
後に「本剤投与後に妊娠していることが判明した症例」が2例集積された。このうち本  
剤投与と妊娠判明までの経緯が確認できた1例目の症例においては、主治医から妊娠に  
係るリスクについて患者に適切に説明され、患者自身に妊娠している可能性があること  
の自覚がなかったため本剤投与に至ったものです。しかし、本剤投与終了の約1ヵ月後  
に産婦人科を受診し、本剤投与時点で妊娠週数4週目であったことが判明しています。  
現時点で副作用等は発現していません。2例目の症例については、現在情報収集中です。

2. 注意喚起

本剤については、妊婦又は妊娠する可能性のある女性への投与は禁忌となります。上記の症例をふまえ、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、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、入念にご確認ください。

なお、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への投与に関するお願い」の別紙（「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」）に記載がありますので、処方前に必ずご確認ください。

また、製造販売業者は現行の同意説明文書・同意書の女性の場合の確認事項に「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。現在、妊娠又は妊娠している可能性がある場合には、申し出ること。」という旨を追記する予定です。

本剤の処方を行う医療機関におかれては必ず最新の添付文書を確認し、病状を診察のうえ処方の要否を判断してください。

また、日本感染症学会から示されている「COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第 15 版」にも記載がありますのでご参照ください。

（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への投与に関するお願い」

([https://www.shionogi.co.jp/med/checkAuth.html?a=0&url=https://www.shionogi.co.jp/med/products/drug\\_sa/xocova-att/XCV-C-0003.pdf](https://www.shionogi.co.jp/med/checkAuth.html?a=0&url=https://www.shionogi.co.jp/med/products/drug_sa/xocova-att/XCV-C-0003.pdf))