

事 務 連 絡
令和 5 年 9 月 29 日

各 $\left(\begin{array}{l} \text{都 道 府 県} \\ \text{保健所設置市} \\ \text{特 別 区} \end{array} \right)$ 衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬局医薬安全対策課

厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課

ニトロソアミン類（NTTP）が検出されたシタグリプチンリン酸塩水和物製剤の
使用による健康影響評価の結果等について

シタグリプチンリン酸塩水和物製剤については、ニトロソアミン類に分類される化学物質（7-Nitroso-3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo-[4,3-a]pyrazine（以下「NTTP」という。））が検出されたことを受け、当該製剤を服用している方への当面の対応等を、令和4年9月1日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課、監視指導・麻薬対策課事務連絡「シタグリプチンリン酸塩水和物製剤におけるニトロソアミン類の検出への対応について」によりお知らせしているところです。

今般、令和5年度第9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安全対策調査会における審議結果を踏まえ、シタグリプチンリン酸塩水和物製剤の服用による健康影響評価、同剤を服用している方々への対応等を下記のとおり取りまとめましたので、本件について患者から相談を受けた場合等の参考とされたく、貴管下医療機関及び薬局に対する周知方お願いいたします。

記

1. NTTP について

NTTP は、シタグリブチンリン酸塩水和物製剤の原料又は製造工程中の分解産物がニトロソ化することにより生成すると考えられています。

シタグリブチンリン酸塩水和物単味製剤（以下「本剤」という。）においては、1日許容摂取量（37ng 又は 100ng）^{※1}を上回る NTTP が検出されるロットが認められており、本剤の製造販売業者は、製法変更等により同剤中の NTTP を 1日あたりの曝露量が 37ng 以下となるように低減する措置を実施する予定です。

※1：NTTP の 1日許容摂取量については、発がん性に関する 1日許容摂取量を設定する直接の毒性データがないことから、類似化合物の毒性データに基づき評価した場合に 37ng/日、欧州医薬品庁が公表した化学構造に基づくリスク分類手法に基づき評価した場合に 100ng/日と推定されたものです。詳細は、令和 5年度第 9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安全対策調査会を参照してください。

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_35299.html

なお、シタグリブチンリン酸塩水和物・イプラグリフロジン L-プロリン配合剤については、1日許容摂取量を上回る NTTP を含むロットは現時点で確認されていません。

2. 本剤の使用による健康影響評価について

1日許容摂取量を上回る NTTP を含む本剤の使用による理論上の発がんリスクについて、平成 21年 10月（本邦で、本剤が製造販売承認された時期）から令和 9年 2月（国内に流通する全ての製剤が、NTTP を低減した製剤に入れ替わると見込まれる時期）までの間に本剤 100mg を毎日服用した場合の理論上の発がんリスクは、NTTP の 1日許容摂取量を 37ng とした場合にはおよそ 115,000 人に 1人が、NTTP の 1日許容摂取量を 100ng とした場合には 312,000 人に 1人が生涯（70年間）でその曝露により過剰にがんを発症する程度のリスクに相当すると評価されています^{※2}。

※2：発がんリスクの評価は、以下の前提で行っています。

- ・ 本剤の 1日使用量については、同剤の添付文書における用法及び用量が「通常、成人にはシタグリブチンとして 50mg を 1日 1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100mg 1日 1回まで増量することができる。」であることを踏まえ、100mg を服用し続けた場合を想定して設定。
- ・ 本剤の NTTP の含量については、本剤は長期間の服用が想定され、単一の製剤ロットの使用は想定されないことから、製剤ロット間の含量のばらつきはあるものの、製剤ロットの分析結果（155ロット）の平均値（1.30ppm）を含量として設定。

3. 本剤を服用している方等への対応について

医療機関等に対しては、本剤の使用にあたっては「2. 本剤の使用による健康影響評価について」で示したリスクの程度を踏まえて検討いただきたいこと、また、現在本剤を服用している患者には、一般的に、血糖降下薬は服用の中止により様々な併発症のリスクを生じる可能性があることから、患者自身の自己の判断のみにより服用を中止しないよう説明いただきたいことを周知方お願いいたします。

参考資料：

○令和5年度第9回医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料1-1～1-3

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001148175.pdf>

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001148370.pdf>

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001148373.pdf>

以上

【参考】

事務連絡
令和4年9月1日

各都道府県衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

シタグリプチンリン酸塩水和物製剤におけるニトロソアミン類の 検出への対応について

今般、シタグリプチンリン酸塩水和物製剤の製造販売業者から、同製剤中においてニトロソアミン類に分類される化学物質（7-Nitroso-3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo-[4,3-a]pyrazine（以下「NTTP」という。））が検出された旨の報告がありました。

下記の事項について、ご了知いただきますようお願いいたします。

記

1. NTTPについて

NTTPは、シタグリプチンリン酸塩水和物製剤の原料又は製造工程中の分解産物がニトロソ化することにより生成すると考えられています。一般的に、ニトロソアミン類は発がん性を有する可能性があります。NTTPが発がん性を有するかは不明です。NTTP生成の詳細な原因については、現在、製造販売業者のほか、各国の当局が協力し、調査が進められているところです。なお、アメリカ食品医薬品局（FDA）においても、本件についての情報が発表されています。

【参考】

2. シタグリプチンリン酸塩水和物製剤を服用している方等への対応について

同剤は2型糖尿病治療薬であり、FDAは、現時点で患者が医療の専門家に相談せずに服用を止めることは危険な可能性があるとして、無治療期間を防止するためにも臨床上適切な場合には同剤の使用継続を推奨しています。

一般的に、血糖降下薬については、服用の中止により様々な併発症のリスクを生じる可能性があります。そのため、医療機関等に対しては、患者自身の自己の判断のみにより服用を中止しないよう説明いただきたいこと、また、患者からシタグリプチンリン酸塩水和物製剤の服用の継続について照会等があり、他の薬剤への切り替え等の対応を希望される場合には、他の治療選択肢について医師又は薬剤師に相談していただくことについて周知方お願いいたします。なお、当該対応については、今後も最新の知見等に基づき、必要に応じて見直しを行うこととしています。

3. 想定される健康被害のリスクについて

さらに、現在、製造販売業者が追加の非臨床試験の実施について検討するとともに安全性の評価を行っているところであり、結果がまとまり次第お知らせする予定です。

参考情報：

○本邦で販売されているシタグリプチンリン酸塩水和物製剤（令和4年9月1日現在）

- ・グラクティブ錠 12.5mg、同錠 25mg、同錠 50mg、同錠 100mg
- ・ジャヌビア錠 12.5mg、同錠 25mg、同錠 50mg、同錠 100mg
- ・スージャヌ配合錠

○FDAのホームページ

- ・FDA works to avoid shortage of sitagliptin following detection of nitrosamine impurity

(<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-works-avoid-shortage-sitagliptin-following-detection-nitrosamine-impurity>)

以上