

事 務 連 絡
令和 5 年 9 月 29 日

各 $\left[\begin{array}{c} \text{都 道 府 県} \\ \text{保健所設置市} \\ \text{特 別 区} \end{array} \right]$ 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（NTP）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「NTP」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