

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。

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

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

[8/9/2022] FDA recently became aware of a nitrosamine impurity, Nitroso-STG-19 (known as NTTP), in certain samples of sitagliptin, a medicine used to treat type 2 diabetes mellitus. To avoid a shortage and help ensure patients have access to an adequate supply of the medicine, FDA will not object to the temporary distribution of sitagliptin containing NTTP above the acceptable intake limit of 37 ng per day, and up to 246.7 ng per day.

The manufacturer of a marketed product that contains sitagliptin should contact the Center for Drug Evaluation and Research's [Drug Shortages Staff \(mailto:drugshortages@fda.hhs.gov\)](mailto:drugshortages@fda.hhs.gov) when its testing shows levels of NTTP that exceed 37 ng per day. FDA will determine on a case-by-case basis whether those drugs should be released for distribution.

Sitagliptin is a prescription drug used to control high blood sugar in patients with type 2 diabetes mellitus. It could be dangerous for patients with this condition to stop taking their sitagliptin without first talking to their health care professional. FDA recommends prescribers continue to use sitagliptin when clinically appropriate to prevent a gap in patient treatment.

NTTP belongs to the nitrosamine class of compounds, some of which are classified as probable or possible human carcinogens (substances that could cause cancer), based on laboratory tests. Although there are no data available to directly evaluate the carcinogenic potential of NTTP, FDA used information available on closely related nitrosamine compounds to calculate lifetime exposure limits for NTTP.

Agency scientists evaluated the risk of exposure to NTTP at interim acceptable intake levels up to 246.7 ng per day and determined that it presents minimal additional cancer risk when compared to a lifetime of exposure to NTTP at the 37 ng per day level.

FDA continues its ongoing review, surveillance, compliance and pharmaceutical quality efforts across every product area and will continue to work with drug manufacturers to ensure safe, effective and high-quality drugs for the American public.

医療関係者の皆様へ

MSD 株式会社

東京都千代田区九段北一丁目13番12号 北の丸スクエア

ジャヌビア[®]錠およびスージャヌ[®]配合錠

シタグリプチン含有製品でニトロソアミン類が確認された件につきまして

平素は弊社並びに弊社製品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、シタグリプチン含有製品においてニトロソアミン類が確認された件について、以下の情報をご報告いたします。

最近、シタグリプチン含有製品で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。））の含有が、確認されました。ニトロソアミン類は、化学反応によって生じ、医薬品の製造過程で生成されることがあります。シタグリプチン含有製品の特定のロットにおいて NTTP が確認された根本原因について、現在、調査を行っております。ニトロソアミン類のうちいくつかは、実験室での試験に基づいてヒト発がん性物質の可能性があるとされていますが、NTTP については発がん性を直接評価したデータはありません。現在、弊社では追加の非臨床試験の実施について検討しております。

既知のニトロソアミン類については、ニトロソアミンごとに 1 日許容摂取量が設定されておりますが、NTTP に関してはグローバルの基準はありませんでした。最近、米国食品医薬品局（FDA）と欧州医薬品庁（EMA）により 1 日許容摂取量（37 ng/日）が設定されましたが、患者さんに対する適切な治療が確保されるよう、FDA は暫定許容摂取量を最大 246.7 ng/日とするガイダンスを提供しました。FDA は、暫定許容摂取量として最大 246.7 ng/日の NTTP に曝露した場合のリスクについて評価し、37 ng/日の NTTP に生涯曝露された場合と比較して、発がんリスクの増加は最小限と結論づけています。また、弊社は、弊社が実施した NTTP に関連する科学的および医学的リスク評価に基づき、現在確認されている NTTP レベルでは、これらの薬剤を長年服用している患者さんを含め、患者さんの安全性に対するリスクはほとんどないと判断しております。

弊社では、追加の品質管理を実施し NTTP を暫定の許容摂取量（最大 246.7 ng/日）以下にして、製品の出荷は継続してまいります。また、現時点におきましては、すでに市場に流通しているロットについては、処方停止やその他の措置は必要ないと判断しております。

今後、さらに、NTTP レベルを 1 日許容摂取量（37 ng/日）以下に抑えるために、製造プロセスの管理を強化していく予定です。既に、国内当局に報告し、今後の方針について相談をしております。その結果を踏まえて適切な対応を進めてまいります。

FDA は、2 型糖尿病患者さんが医療専門家に相談せずにシタグリプチンの服用を中止することは危険である可能性があるとして指摘しており、また処方医に対しても、患者さんの治療が中断しないよう、臨床的に適切な場合はシタグリプチンの処方を継続することを推奨しています。

弊社は、製品の安全性、品質、有効性、および弊社製品を使用される人々の健康を最優先にしております。何とぞ、ご理解賜りますよう、宜しくお願い申し上げます。

本件に関するお問い合わせ先

MSD カスタマーサポートセンター TEL 0120-024-091

（受付時間：土日祝日、当社休日を除く 9:00-17:00）