

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含有製剤の使用による健康影響評価の結果等について

医薬安全対策課  
監視指導・麻薬対策課

1. 品目概要

- [ 一般名 ] ① シタグリプチンリン酸塩水和物  
② シタグリプ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
- [ 販売名 ] ① (1) ジャヌビア錠 12.5mg、同錠 25mg、同錠 50mg、同錠 100mg  
(2) グラクティブ錠 12.5mg、同錠 25mg、同錠 50mg、同錠 100mg
- [ 承認取得者 ] ② スージャヌ配合錠  
① (1) MSD 株式会社  
(2) 小野薬品工業株式会社
- [ 効能・効果 ] ② MSD 株式会社  
① 2型糖尿病  
② 2型糖尿病 ただし、シタグリプチンリン酸塩水和物及びイプラグリフロジン L-プロリンの併用による治療が適切と判断される場合に限る

2. 経緯

- シタグリプチンリン酸塩水和物含有製品（以下「本剤」という。）について、海外規制当局の要請を受け、ニトロソアミン類に分類される化合物7-Nitroso-3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo-[4,3-a]pyrazine（以下「NTTP」という。）の混入リスクを調査した結果、NTTPが検出された。
- 令和4年9月1日、NTTP検出の報告を受けて事務連絡を発出し、以下の内容等について周知を行った（参考資料1-3）。
- 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るが、NTTPが発がん性を有するかは不明であること。
  - 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

れており、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ること。

- 患者自身の判断のみにより服用を中止しないことを説明いただきたいこと。また、患者から本剤の服用の継続について照会等があり、他剤への切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きたいこと。
- 現在、NTTPについては本剤の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報告する予定であること。

- 今般、製造販売業者より、追加の非臨床試験の結果を踏まえ安全性の評価が行われたことから、健康影響評価を行うもの。

### 3. 追加の非臨床試験の結果について

- 本剤の製造販売業者により、追加の非臨床試験として、動物（ラット）を用いてNTTPの遺伝毒性<sup>※1</sup>を評価する試験が実施された。その結果、NTTPを経口投与されたラットの肝臓において遺伝毒性が認められた（資料1-3、表1）。  
※1：DNAの損傷を引き起こす性質。遺伝毒性を評価する試験で陽性となった物質は、ヒトに対する発がん物質や変異原物質である可能性がある。
- 本試験結果から、NTTPは発がんリスクが示唆される。ただし、本試験は遺伝毒性を評価した試験であり、本試験の結果を基に発がん性に関する1日許容摂取量を設定することは困難と考えられる。

### 4. 製造販売業者より提出された本剤の使用による健康への影響評価等について

- 本剤の製造販売業者により、本剤の服用による健康への影響評価の結果等が提出された（資料1-3）。主な内容は以下のとおりである。
    - シタグリプチンリン酸塩水和物単剤（以下「シタグリプチン単剤」という。）中のNTTP量は、以下のとおりであった。
      - ・ 12.5mg製剤（6ロット）：平均0.63ppm（最小0.37ppm、最大0.97ppm）
      - ・ 25mg製剤（37ロット）：平均0.88ppm（最小0.53ppm、最大1.78ppm）
      - ・ 50mg製剤（63ロット）：平均0.98ppm（最小0.33ppm、最大2.66ppm）
      - ・ 100mg製剤（155ロット）：平均1.30ppm（最小0.22ppm、最大4.27ppm）
- なお、シタグリプチンリン酸塩水和物・イプラグリフロジン L-プロリン

配合剤中のNTTP量は、9ロット測定し、1ロットは0.14ppm、その他はいずれも0.05ppm未満であった。

- NTTPの1日許容摂取量について、欧米は現時点で、構造が類似する化合物<sup>※2</sup>の毒性データに基づき37ng<sup>※3</sup>である旨を公表している。

※2：N-ニトロソ-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン（資料1-3、図2）

※3：シタグリプチンの1日服用量を100mgとした場合、0.37ppmに相当する。

- 一方、「Carcinogenic Potency Categorization Approach for N-nitrosamines」（以下「CPCA」という。資料1-1）に基づく、NTTPの1日許容摂取量は100ng<sup>※4</sup>となる。

※4：シタグリプチンの1日服用量を100mgとした場合、1ppmに相当する。

- シタグリプチン単剤については、製法変更等により製剤中のNTTPを低減する方針で検討を進めている。本邦における同剤の製造販売承認取得（平成21年10月）から、国内に流通する全ての製剤がNTTPを低減した製剤（以下「新製剤」という。）に入れ替わると見込まれる時期（令和9年2月）までの間に同剤100mgを毎日服用した場合の理論上の発がんリスクの上昇の程度は、NTTPの1日許容摂取量を37ngとした場合には $0.87 \times 10^{-5}$ 、100ngとした場合には $0.32 \times 10^{-5}$ と推定された<sup>※5</sup>。これは、生涯でおよそ115,000人に1人又はおよそ312,000人に1人が過剰にがんを発症する程度のリスクに相当する。

※5：発がんリスクの評価は、以下の前提で行われた。

- ・本剤の1日あたりの使用量については、シタグリプチン単剤の用法及び用量が「通常、成人にはシタグリプチンとして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100mg1日1回まで増量することができる。」であるため、100mgとした。
- ・製剤中の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、100mgの平均値である1.30ppmを含量として設定。

## 5. 本剤の発がんに関する副作用等報告状況

- 本邦で本剤が製造販売承認を受けた時点（2009年10月）から2023年8月31日時点で、本剤のがんに関連する国内副作用症例報告<sup>※6</sup>が105件報告されているが、いずれも因果関係は明確でない。

※6：ICH 国際医薬用語集 MedDRA/J の器官別大分類（SOC）「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に該当する事象に関する医薬品

医療機器等法第 68 条の 10 に基づく国内副作用症例報告。

- 本邦で本剤が製造販売承認を受けた時点（2009年10月）から2023年8月31日時点で、本剤の発がんに関連する研究報告※7は6件あるが、いずれも本剤中のニトロソアミン類について検討したものではない。

※7：医薬品医療機器等法第 68 条の 10 に基づく研究報告

#### 6. 今後の方針案

- 医療機関等に対し、本剤の使用にあたっては「4. 製造販売業者より提出された本剤の使用による健康への影響評価等について」で示したリスクも踏まえて検討してほしいこと、患者の自己の判断のみにより本剤の服用を中止しないよう説明してほしいこと等を周知するための事務連絡を発出する。

以上