令和 4 年 9 月 12 日

都道府県医師会 担当理事 殿

公益社団法人日本医師会常任理事

宮川 政昭

細川 秀一

（公印省略）

アモキサピン製剤及び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

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて今般、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課及び同局監視指導・麻薬対策課の連名にて各都道府県衛生主管部（局）に対し、標記の 2 製剤におけるニトロソアミン類の検出への対応に関する事務連絡が 2 件発出されるとともに、本会に対しても情報提供がありました。

今般、アモキサピン製剤（三環系抗うつ剤）及びシタグリプチンリン酸塩水和物製剤（2 型糖尿病薬）について、製造販売業者から、一般的に発がん性を有する可能性があるとされるニトロソアミン類である、N-ニトロソアモキサピン及び NTTP がそれぞれ検出された旨の報告がありました。これらが発がん性を有するかは不明ではあるものの、現在、製造販売業者により生成の詳細な原因について調査が進められており、想定される健康被害のリスクについても安全性の評価が行われているところであり、結果がまとまり次第お知らせされる予定です。

本事務連絡では、当該製剤は服用の中止によるリスクを生じる可能性があることから、医療機関等に対して、当該製剤を服用している方への対応として、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等について周知が依頼されております。

つきましては、貴会におかれましても本件についてご了知いただくとともに、貴会会員への周知方につきご高配賜りますようお願い申し上げます。

事 務 連 絡
令和 4 年 9 月 1 日

公益社団法人 日本医師会 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

アモキサピン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、別添のとおり、各都道府県衛生主管部（局）宛て事務連絡しましたのでお知らせします。

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

アモキサピン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、アモキサピン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（N-ニトロソアモキサピン）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. N-ニトロソアモキサピンについて

N-ニトロソアモキサピンは、アモキサピン製剤の有効成分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。N-ニトロソアモキサピンが発がん性を有するかは不明です。N-ニトロソアモキサピン生成の詳細な原因については、現在、製造販売業者により調査が進められているところです。

2. アモキサピン製剤を服用している方等への対応について

アモキサピン製剤の製造販売業者は、同剤の急激な減量又は服用の中止により離脱症状があらわれることがあること、一方で、N-ニトロソアモキサピンによる発がんリスクを完全に否定することはできないことを踏まえ、一定の経過

措置期間を設けたうえで同剤を自主回収する予定としています。

同剤は、三環系抗うつ剤であり、服用の中止により離脱症状等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、現在アモキサピン製剤を服用している患者には他の治療選択肢について医師又は薬剤師より説明いただくよう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。また、製造販売業者においても、今後新規の患者への本製品の使用を控えるとともに、本製品を使用中の患者においては、他の抗うつ薬等への切り替えを検討するよう呼び掛けていることを申し添えます。

3. 想定される健康被害のリスクについて

さらに、現在、製造販売業者において安全性の評価が行われており、評価の結果については、まとめ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アモキサピン製剤（令和4年9月1日現在）

- ・アモキサピンカプセル 10mg、同カプセル 25mg、同カプセル 50mg、同細粒 10%

以上

事務連絡
令和4年9月1日

公益社団法人 日本医師会 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、別添のとおり、各都道府県衛生主管部（局）宛て事務連絡しましたので
お知らせします。

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