

オルメサルタンで色がつく

ある薬局さんを訪問した時、メトホルミンとオルメサルタンを一包化の指示が出た患者さんがいて、変色するから一包化はできない・・・という話題で盛り上がっていました。今回はこの話題。

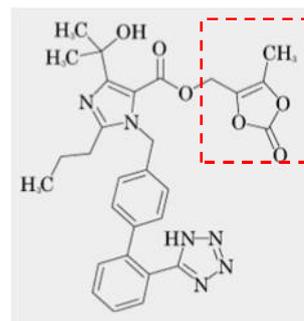
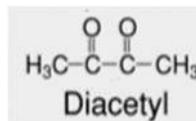
1) オルメサルタンとメトホルミンの配合変化

先発薬「オルメテックOD錠」の添付文書を見ますと最後の最後5ページ目の「取り扱い上の注意」に「**高温多湿条件下で本剤をメトホルミンやカモスタットと一包化するとメトホルミンやカモスタットが変色するので一包化はしないように**」との記載があります。

当然、ジェネリック薬でも同様の注意があり、さらに配合試験結果を公開しているメーカーさんもあります。また、2015年6月号の日経DIデジタルではオルメサルタン配合剤のレザルタス配合薬®とメトホルミンを一包化して変色したという**監査での見落とし注意**記事も掲載されていました。つまり話題としては「古くて今さらなんですが・・・」という話をあえて取り上げてみました。

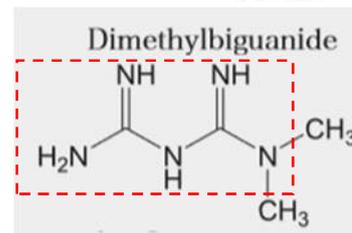
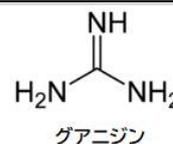
2) オルメサルタンの製剤的特徴

成分名はオルメサルタン・メドキシミル(右図)でエステル化合物となっています。服用後、消化管、門脈血、肝臓において加水分解されて、活性体オルメサルタンとなって降圧作用を発揮します。一方、赤色四角で囲んだ部分がメドキシミル部分で、これが開環しながら変化し途中ジアセチル(下図)という揮発性の物質が生成し、特有の**ヨーグルト臭**になると言われています。この変化は体内ばかりでなく**製剤の中でも**少なからず起こっているため、人によってはオルメサルタンが不快な臭いとなって感じられるようです。



3) メトホルミンの製剤的特徴

一般名はメトホルミン(化学名:ジメチルビグアナイド)で、2個のグアニジン(右図)が1つに縮合し2個のメチル基が付いた形をしています(下図)。点線で囲んだ部分を**ビグアナイド基**と呼びますが、この部分とオルメサルタン由来の**ジアセチル**が反応することで**黄変色**するとされています。

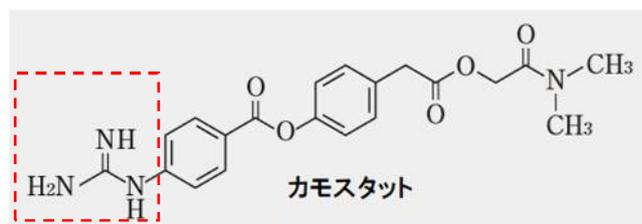


しかし、ジアセチルとビグアナイド基があるだけでは反応せず、**高温多湿の条件**が必要とされています。いくつかのジェネリックメーカーさんの配合試験は、**40℃、湿度が75%**という条件で実施され、その結果からみますと、早くて**2~3日**、遅くとも**1週間**でごく**薄い黄色**への変化が**メトホルミン錠側**で見られ、1ヶ月程度で**黄変**します。一方のジアセチルを放出している側の**オルメサルタンの変色はありません**。また同時に実施された**室温での実験では変化はなかった**とされています。変色したメトホルミンに効果があるのか、何か副作用を引き起こすのかの詳細は不明ですが、患者さんに怪しげなものを与えるようなことをしてはいけません。

4) カモスタットメシル酸(フオイパン®)の場合

同様の配合試験結果から、**高温多湿条件下**でオルメサルタンには変化なく、**カモスタットに1ヶ月後**

ごく薄い紅色に変化したとしています。こちらも室温条件では変化はありませんでした。カモスタットではビグアイド基ではなく似た構造の**グアニジノ基**(右図)が端についており、ここに**ジアセチル**が反応すると考えられています。

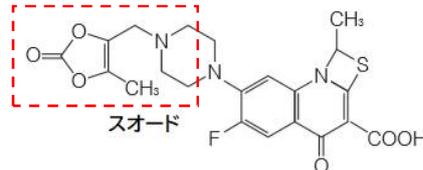


5) 同じような構造をもった薬剤は他にないのか? 気になるところです。

そこで SAFE-DI (アルフレッサ社) を利用して全文検索で 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol (メトキソミル部分に相当)、biguanide、guanidino で検索してみたところ下記のようにになりました (検索漏れはご容赦)。

- 項目の意味**
- ・ **位置** : ビグアイド基やグアニジノ基の位置が構造の**端**にあるか**途中**にあるか
 - ・ **注意** : オルメサルタンとの**一包化注意記載**があるか無いか

① **メトキソミルの検索結果** : オルメサルタンとその配合錠、**スオード®** が出ました。スオードには注意はありません。体内では代謝により**ジアセチル**が生じるようですが、オルメサルタンのような**エステル結合**になっていない(右図四角部)ため製剤中ではかなり**安定**で**ジアセチル生成は無視**できるのではないかと考えられました。



② ビグアイド基の検索結果 (知識として無関係と思われる消毒液まで含めました)

商品名(一般名)	位置	注意	商品名(一般名)	位置	注意
ジベトス/ジベトンS錠(ブホルミン)	端	有り	ヒビテン消毒液(コルヘキジン)	途中	無し
マラロン配合錠(内ブグアール)	途中	無し	オラネジン消毒液(オラネジン)	途中	無し

● **ビグアイド系ジベトス/ジベトンS**のシェアは少ないとは思いますが**気をつけましょう**。マラロンは抗マラリア薬で一包化はまずありえず、また途中にある対象基が反応するかどうか不明です。

③ グアニジノ基の検索結果 (知識として無関係と思われる吸入薬、注射薬も含めました)

商品名(一般名)	位置	注意	商品名(一般名)	位置	注意
アルギU注、顆粒(アルギニン)	端	無し	ウルグート/ロンミール Cap (ハネキート)	端	無し
イナビル吸入(イナビル)	端	無し	リレンザ吸入(ザナビル)	端	無し
ラピアクタ注(ペラミビル)	端	無し	スパニジン注(グスベルミス)	端	無し
スロンノン/ノバスタン注(アルマトロバン)	端	無し	エフオーワイ注(カベキート)	端	無し
フサン注(ナファモスタット)	端	無し			

● **ウルグート**は対象基が端にあるので反応しうる気がします。カプセル剤なので中身の変化が分からないだけかもしれませんが、注意は必要かもしれません。アルギ顆粒は特殊な適応(先天性尿素サイクル異常症等)のため一包化自体がほぼ問題にならない印象があります。

● **余話** : イナビルとリレンザの構造の一部がメトキシ基か水酸基だけの違いなだけでほぼ同構造のためどちらかにアレルギーがあるともう一方は利用できない可能性が高くなります。

④ メトホルミンの配合錠 () 内は配合相手薬

- ・ 一包化注意記載あり : イニシンク(アグリチン)、メトアナ(アグリチン)、メタクト(ピカリタゾン)
- ・ 一包化注意記載無し : エクメット(ピカリタゾン)

● **エクメット**に関しては、配合したところ不都合はなかったというメーカーからの回答があったという情報もありますが詳細は不明です。起こりうると思った方が無難でしょうか? (終わり)