

医薬品の名称、化学名及び構造式の改正に関する研究

研究分担者 栗原正明 国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長

研究要旨

本研究は、日本薬局方（JP）収載医薬品など、我が国で承認されている医薬品の名称（日本名、英名、別名）、構造式、分子式、分子量、化学名、ケミカル・アブストラクツ・サービス(CAS)登録番号、および、基原の項に含まれる構造情報などの医薬品の本質を規定する項目（以上を、名称関連事項と略す）について、医薬品の構造・品質管理の高度化と国際化に対応するために必要な検討事項を抽出し、今後のJPの改正作業に資することを目的とする。今年度は化学合成医薬品原薬中に存在する不純物の記載方法について検討した。

A．研究目的

日本薬局方(JP)には我が国で使用されている主要な医薬品が収載され、法律すなわち規格書としての役割を果たしている。加えてJPは、我が国の医薬品の規範書としての役割も負っている。JP収載医薬品の医薬品各条は、医薬品の情報記載の規範を示しておりその波及効果は大きい。このような観点から、JPの記載内容は（1）科学的に正しいこと、（2）整合性があること、（3）国際的に調和していること、（4）情報の電子化に対応していることなどが必要条件である。今年度は国際的調和の観点から化学合成医薬品原薬中に存在する不純物の記載方法について検討することを目的とした。

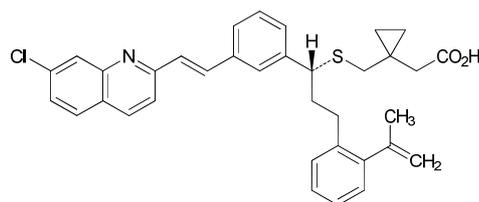
B．研究方法

他局（EP, USP）の記載方法を調査し、日局の表記方法を検討した。例として、すでにEPおよびUSPで国際調和品目として収載されているモンテルカストナトリウム中の純度試験で規定されている不純物について検討した。EP、USPの記載例を図1、図2に記載した。

C．研究結果

モンテルカストナトリウムの不純物を例として、化学合成医薬品原薬中不純物の構造式および化学名を検討した。日局は各種試験中に化学名を記載する際にはカタカナ表記を行っているため、化学名英名及び日本名を検討した。以下に示す。

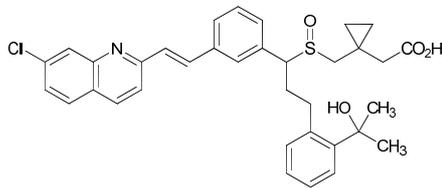
methylstyrene impurity



(1-{{{(1R)-1-{3-[(1E)-2-(7-Chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl}-3-[2-(1-methylethenyl)phenyl]propyl}sulfanyl}methyl}cyclopropyl)acetic acid

(1-{{{(1R)-1-{3-[(1E)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)エテニル]フェニル}-3-[2-(1-メチルエテニル)フェニル]プロピル}スルファニル}メチル}シクロプロピル)酢酸

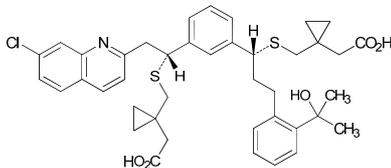
sulfoxide impurity



(1-((1R)-1-(3-((1E)-2-(7-Chloroquinolin-2-yl)ethenyl)phenyl)propyl)sulfanyl)methylcyclopropyl)acetic acid

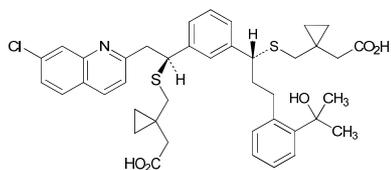
(1-((1R)-1-(3-((1E)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)エチニル]フェニル]-3-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル]プロピル)スルフィニル]メチル}シクロプロピル)酢酸

michael adducts



(1-((1R)-1-(3-((1R)-1-((1S)-1-(Carboxymethyl)cyclopropyl)methyl)sulfanyl)-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethenyl)phenyl)-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl)sulfanyl)methylcyclopropyl)acetic acid

(1-((1R)-1-(3-((1R)-1-((1S)-1-(カルボキシメチル)シクロプロピル]メチル}スルファニル)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)エチニル]フェニル]-3-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル]プロピル)スルファニル]メチル}シクロプロピル)酢酸

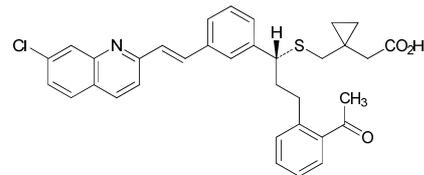


(1-((1R)-1-(3-((1S)-1-((1R)-1-(Carboxymethyl)cyclopropyl)methyl)sulfanyl)-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethenyl)phenyl)-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl)sulfanyl)methylcyclopropyl)acetic acid

(1-((1R)-1-(3-((1S)-1-((1R)-1-(カルボキシメチル)シクロプロピル]メチル}スルファニル)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)エチニル]フェニル)-3-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル]プロピル)スルファニル]メチル}シクロプロピル)酢酸

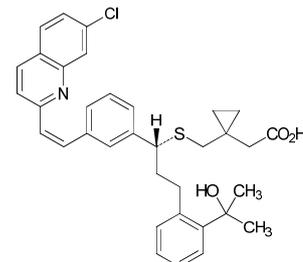
ル)シクロプロピル]メチル}スルファニル)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)エチニル]フェニル]-3-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル]プロピル)スルファニル]メチル}シクロプロピル)酢酸

methylketon impurity



(1-(((1R)-3-(2-acetylphenyl)-1-(3-((1E)-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethenyl)phenyl)propyl)sulfanyl)methylcyclopropyl)acetic acid
(1-(((1R)-3-(2-アセチルフェニル)-1-(3-((1E)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)エチニル]フェニル]プロピル)スルファニル]メチル}シクロプロピル)酢酸

cis-isomer



(1-(((1R)-1-(3-((1Z)-2-(7-Chloroquinolin-2-yl)ethenyl)phenyl)-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl)sulfanyl)methylcyclopropyl)acetic acid

(1-(((1R)-1-(3-((1Z)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)エチニル]フェニル]-3-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル]プロピル)スルファニル]メチル}シクロプロピル)酢酸

D . 考察

日局では、原薬中の不純物（工程由来不純物、分解物）に HPLC を用いた純度試験を設定する際には、原薬に対する相対保持比を用いて、不純物を示してきた。一方、USP

や EP では個々の不純物の構造式および/あるいは化学名を記載して、不純物を特定している。今後、化学合成医薬品の純度試験に関して国際的な整合を図る際には、不純物の構造式等の記載を考慮することは重要であることから、日局における不純物の表記方法に関して検討した。日局は各種試験中に化学名を記載する際にはカタカナ表記を行っているため、化学名日本名も併せて検討した。

E．結論

化学合成医薬品原薬の不純物を局方に記載する際の構造式等の記載方法を検討した。日局の通例に従い、化学名日本名も併せて検討

した。

G．研究発表

なし

【参考】

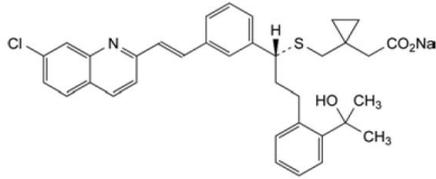
第十六改正日本薬局方名称データベース (JPDB) <http://jpdb.nihs.go.jp/jp/>
医薬品一般名称データベース (JANDB) <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/>

H．知的財産権の出願・登録状況

なし

MONTELUKAST SODIUM

Montelukastum natricum



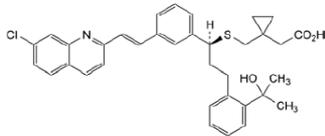
$C_{35}H_{35}ClNaO_3S$
[151767-02-1]

M_r 608

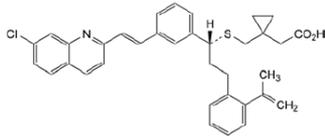
IMPURITIES

Specified impurities: A, B, C, D, E, F, G.

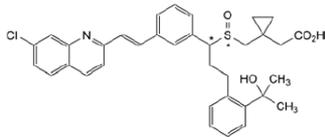
Other detectable impurities (the following substances would, if present at a sufficient level, be detected by one or other of the tests in the monograph. They are limited by the general acceptance criterion for other/unspecified impurities and/or by the general monograph *Substances for pharmaceutical use (2034)*. It is therefore not necessary to identify these impurities for demonstration of compliance. See also 5.10. *Control of impurities in substances for pharmaceutical use*): H, I.



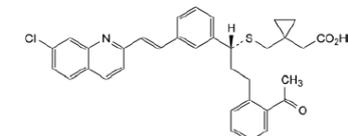
A. 1-[[[(1S)-1-[3-[(E)-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.



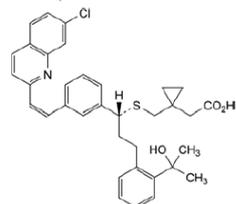
B. 1-[[[(1R)-1-[3-[(E)-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1-methylethenyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.



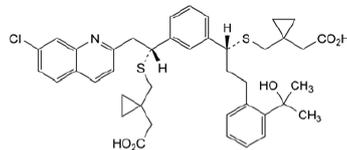
C. 1-[[[1-[3-[(E)-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.



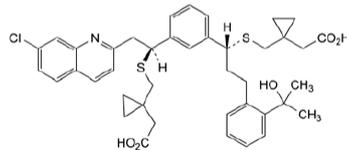
F. 1-[[[(1R)-3-(2-acetylphenyl)-1-[3-[(E)-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.



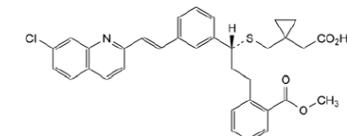
G. 1-[[[(1R)-1-[3-[(Z)-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.



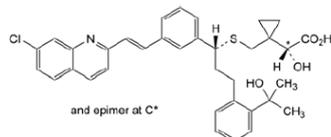
D. 1-[[[(1R)-1-[3-[(1R)-1-[[[1-(carboxymethyl)cyclopropyl]methyl]sulfanyl]-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.



E. 1-[[[(1R)-1-[3-[(1S)-1-[[[1-(carboxymethyl)cyclopropyl]methyl]sulfanyl]-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.



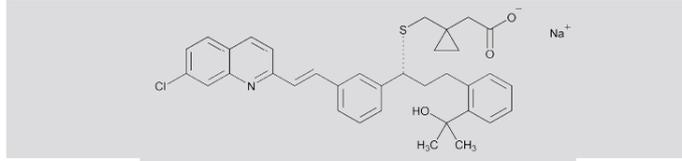
H. 1-[[[(1R)-1-[3-[(E)-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(methoxycarbonyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.



I. (2R,5S)-1-[[[(1R)-1-[3-[(E)-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]hydroxyacetic acid.

図 1 EP の記載例

Montelukast Sodium



C₃₅H₃₅ClNNaO₃S 608.17
 Cyclopropaneacetic acid, 1-[[[1-[3-[2-(7-chloro-2-quinolyl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]thio]methyl]-, sodium salt, [*R*, (*E*)]-;
 Sodium 1-[[[(*R*)-*m*-[(*E*)-2-(7-chloro-2-quinolyl)vinyl]-*o*-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenethyl]benzyl]thio]-methyl]cyclopropaneacetate [151767-02-1].
 C₃₅H₃₆ClNO₃S 586.18
 Montelukast [158966-92-8].

Table 2

Name	Relative Retention Time	Acceptance Criteria, NMT (%)
Sulfoxide impurity ^a	0.4	0.2
<i>Cis</i> -isomer ^b	0.8	0.15
Michael Adducts 1 ^c and 2 ^d	0.9	0.15*
Montelukast	1.0	—
Methylketone impurity ^e	1.2	0.15
Methylstyrene impurity ^f	1.9	0.3
Any other individual impurity	—	0.10
Total impurities	—	0.6

* These two impurities are not resolved by the method and need to be integrated together to determine conformance.

^a [1-[[[1-[3-[(*E*)-2-(7-Chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]sulfinyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.

^b [1-[[[(1*R*)-1-[3-[(*Z*)-2-(7-Chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.

^c 1-[[[(1*R*)-1-[3-[(1*R*)-1-[[[1-(Carboxymethyl)cyclopropyl]methyl]sulfanyl]-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.

^d 1-[[[(1*R*)-1-[3-[(1*S*)-1-[[[1-(Carboxymethyl)cyclopropyl]methyl]sulfanyl]-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.

^e [1-[[[(1*R*)-3-(2-Acetylphenyl)-1-[3-[(*E*)-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.

^f [1-[[[(1*R*)-1-[3-[(*E*)-2-(7-Chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1-methylethenyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.

図 2 USP の記載例

