

～お知らせ～

本原案は通常の日本薬局方収載原案とは異なり、システム適合性の設定、標準品の設定方針、類縁物質の種類の記事など、第十七改正日本薬局方原案作成要領に一部、則っていない部分があるため、他の原案とは区別し、本件のみ独立した形で意見公募をさせていただきます。以下に記載いたします背景情報についてご留意の上、原案をご確認ください。

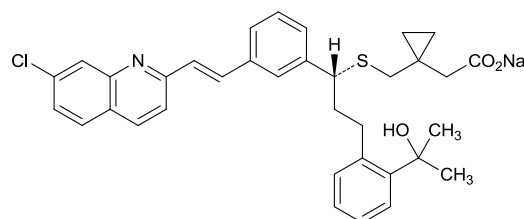
日本薬局方は日米欧三薬局方検討会議（PDG）に参加し、試験法及び医薬品添加物の医薬品各条について、日米欧三薬局方の調和を検討しているところです。医薬品各条の国際調和についてはこれまで医薬品添加物に限定し、原薬（有効成分）についてはPDGの調和対象には含まれておりませんでした。近年、欧州薬局方（EP）と米国薬局方（USP）の間において、PDGとは独立した位置づけで、原薬の国際調和に関する試行的な取組みが実施されました。その結果、数品目の医薬品各条について国際調和が図られました。今後、日本薬局方がこのような原薬の医薬品各条の国際調和活動に参加する際の技術的、制度的な課題を検証するため、原案審議委員会にプロスペクティブハーモナイゼーションワーキンググループが新たに組織され、EPとUSP間で国際調和がはかられた「Montelukast Sodium」を具体的な事例として、国際調和を考慮した原案審議が実施されました。

その成果物である本原案については、現在、PDGでの国際調和が検討されている一般試験法「クロマトグラフィー」のStage 3ドラフトの内容等を先行して取り入れています。クロマトグラフィーの調和試験法は、別途、PDGの検討手順に従い、検討の過程において意見公募の実施が予定されております。

今後の日本薬局方の国際調和活動、医薬品各条の審議方針の参考とさせていただきますので、本原案について、広く関係者の皆様からご意見をお寄せいただきますようお願いいたします。

## 1 モンテルカストナトリウム

### 2 Montelukast Sodium



3

4  $C_{35}H_{35}ClNaO_3S$  : 608.17

5 Sodium (1-[[[(1R)-1-{3-[(1E)-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethenyl]

6 phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]sulfanyl]

7 methyl]cyclopropyl)acetate

8 [151767-02-1]

9 本品は定量するとき、換算した脱水及び脱溶媒物に対し、  
10 モンテルカストナトリウム ( $C_{35}H_{35}ClNaO_3S$ ) 98.0～  
11 102.0 % を含む。

12 **性状** 本品は白色～微黄白色の粉末である。

13 本品はメタノール及びエタノール(99.5)に極めて溶けやす  
14 く、水に溶けやすい。

15 本品は吸湿性である。

16 本品は光によって黄色に変化する。

#### 17 確認試験

18 (1) 本品0.1 gをろつぽにとり、白色の残留物が生じるま  
19 で加熱する。残留物に水2 mLを加えた後、ろ過する。ろ液  
20 に炭酸カリウム溶液(3→20) 2 mLを加え、沸騰するまで加  
21 熱するとき、沈殿は生じない。この液にヘキサヒドロキソア  
22 ンチモン(V)酸カリウム試液4 mLを加え、沸騰するまで加  
23 熱し、直ちに氷水中で冷却するとき、白色の沈殿を生じる。  
24 必要ならばガラス棒で試験管の内壁をこする。

25 (2) 本品のメタノール/水混液(3 : 1)溶液(1→100000)に  
26 つき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により吸収スペクトル  
27 を測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はモ  
28 ンテルカストナトリウム標準品について同様に操作して得ら  
29 れたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波  
30 長のところに同様の強度の吸収を認める。

31 (3) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法 (2.25) のペ  
32 ースト法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照  
33 スペクトル又はモンテルカストナトリウム標準品のスペクトル  
34 を比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに  
35 同様の強度の吸収を認める。又は、臭化カリウム錠剤法又は  
36 ATR法により試験を行い、本品のスペクトルとモンテルカ  
37 ストナトリウム標準品のスペクトルを比較するとき、両者の  
38 スペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

#### 39 純度試験

40 (1) 重金属 本品0.5 gをアセトン/水混液(4 : 1) 20 mL  
41 に溶かし、試料溶液とする。別に鉛標準液0.5 mLをとり、  
42 アセトン/水混液(4 : 1) 20 mLを加えて標準溶液とする。  
43 試料溶液及び標準溶液にそれぞれpH 3.5の酢酸緩衝液2 mL  
44 を加え、振り混ぜる。これらの液にチオアセトアミド・グリ  
45 セリン塩基性試液1.2 mLを加え、直ちに振り混ぜ、2分間放

46 置した後、孔径0.45 μmのメンブランフィルター(直径約13  
47 mm)でろ過する。それぞれの液をろ過したメンブランフイ  
48 ルター上の色を比較するとき、試料溶液から得た色は、標準  
49 溶液から得た色より濃くない(10 ppm以下)。

50 (2) 類縁物質 本操作は遮光した容器を用いて行う。本  
51 品50 mgをメタノール/水混液(9:1) 50 mLに溶かし、試料  
52 溶液とする。試料溶液10 μLにつき、次の条件で液体クロマ  
53 トグラフィー (2.01) により試験を行う。試料溶液の各々の  
54 ピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法により  
55 それらの量を求めるとき、モンテルカストに対する相対保持  
56 時間約1.9のピーク(類縁物質F)の量は0.3 %以下、相対保持  
57 時間約0.4のピーク(類縁物質A)の量は0.2 %以下、相対保持  
58 時間約0.8のピーク(類縁物質B)及び約1.2のピーク(類縁物質  
59 E)の量はそれぞれ0.15 %以下、相対保持時間約0.9の2つの  
60 ピーク(類縁物質C、類縁物質D)の合計量は0.15 %以下であ  
61 り、モンテルカスト及び上記以外のピークの量はそれぞれ  
62 0.10 %以下である。また、モンテルカスト以外のピークの  
63 合計量は0.6 %以下である。

#### 64 試験条件

65 検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は定量法  
66 の試験条件を準用する。

67 面積測定範囲：溶媒のピークの後から注入後16分まで  
68 システム適合性

69 システムの性能は定量法のシステム適合性を準用する。

70 検出の確認：試料溶液1 mLを正確にとり、メタノール  
71 /水混液(9:1)を加えて正確に100 mLとする。この  
72 液1 mLを正確にとり、メタノール/水混液(9:1)を  
73 加えて正確に20 mLとし、システム適合性試験用溶液  
74 とする。システム適合性試験用溶液10 μLにつき、上  
75 記の条件で操作するとき、モンテルカストのピークの  
76 SN比は10以上である。

77 なお、システム適合性試験用溶液10 μLにつき、上記の条  
78 件で操作するとき、モンテルカストのピーク面積以下の  
79 ピーク面積は計算から除外する。

80 (3) 光学異性体 本操作は、遮光した容器を用いて行う。

81 本品50 mgを水/アセトニトリル混液(1:1) 50 mLに溶かし、  
82 試料溶液とする。試料溶液10 μLにつき、次の条件で液体ク  
83 ロマトグラフィー (2.01) により試験を行う。試料溶液の  
84 各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法  
85 によりそれらの量を求めるとき、モンテルカストに対する相  
86 対保持時間約0.7のピークの量は0.2 %以下である。

#### 87 試験条件

88 検出器：紫外吸光光度計(測定波長：280 nm)

89 カラム：内径4.0 mm、長さ15 cmのステンレス管に5  
90 μmの液体クロマトグラフィー用α<sub>1</sub>-酸性糖タンパク  
91 質結合シリカゲルを充填する。

92 カラム温度：30℃付近の一定温度

93 移動相A：酢酸アンモニウム2.3 gを水1000 mLに溶かし、  
94 酢酸(100)を加えてpH 5.7に調整する。

95 移動相B：メタノール/アセトニトリル混液(3:2)

96 移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を次のよ  
97 うに変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0 ~ 30	70 → 60	30 → 40
30 ~ 35	60	40

98 流量：毎分0.9 mL (モンテルカストの保持時間約25分)

99 システム適合性

100 検出の確認：試料溶液1 mLを正確に量り、水/アセト  
101 ニトリル混液(1:1)を加えて正確に100 mLとする。

102 この液1 mLを正確に量り、水/アセトニトリル混液  
103 (1:1)を加えて正確に10 mLとする。この液10 μLに  
104 つき、上記の条件で操作するとき、モンテルカストの  
105 ピークのSN比は10以上である。

106 システムの性能：モンテルカストラセミ体標準品約5  
107 mgを水/アセトニトリル混液(1:1)に溶かし50 mL  
108 とする。この液10 μLにつき、上記の条件で操作する  
109 とき、モンテルカストとモンテルカストに対する相対  
110 保持時間約0.7のピークの分離度は2.9以上である。

111 (4) 残留溶媒 別に規定する。

112 水分 (2.48) 4.0 %以下(0.3 g、容量滴定法、直接滴定)。

113 定量法 本操作は遮光した容器を用いて行う。本品約50 mgを  
114 精密に量り、メタノール/水混液(9:1)に溶かし、正確に50  
115 mLとする。この液10 mLを正確に量り、メタノール/水混  
116 液(9:1)を加えて正確に100 mLとし、試料溶液とする。別  
117 にモンテルカストジシクロヘキシルアミン標準品約26 mgを  
118 精密に量り、メタノール/水混液(9:1)に溶かし、正確に50  
119 mLとする。この液5 mLを正確に量り、メタノール/水混液  
120 (9:1)を加えて正確に20 mLとし、標準溶液とする。試料溶  
121 液及び標準溶液10 μLずつを正確にとり、次の条件で液体ク  
122 ロマトグラフィー (2.01) により試験を行い、それぞれの液  
123 のモンテルカストのピーク面積A<sub>T</sub>及びA<sub>S</sub>を測定する。

124 モンテルカストナトリウム(C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub>S)の量(mg)

$$125 = M_S \times A_T / A_S \times 5 / 2 \times 0.792$$

126 M<sub>S</sub>：モンテルカストジシクロヘキシルアミン標準品の秤  
127 取量(mg)

#### 128 試験条件

129 検出器：紫外吸光光度計(測定波長：238 nm)

130 カラム：内径4.6 mm、長さ5 cmのステンレス管に1.8  
131 μmの液体クロマトグラフィー用フェニルシリル化シ  
132 リカゲルを充填する。

133 カラム温度：30℃付近の一定温度

134 移動相A：水/トリフルオロ酢酸混液(2000:3)

135 移動相B：アセトニトリル/トリフルオロ酢酸混液  
136 (2000:3)

137 移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を次のよ  
138 うに変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0 ~ 3	60	40
3 ~ 16	60 → 49	40 → 51

139 流量：毎分1.2 mL (モンテルカストの保持時間約7分)

140 システム適合性

141 システムの性能：ピーク同定用モンテルカスト標準品

142 10 mgをメタノール/水混液(9 : 1)に溶かし、10 mL  
 143 とし、ピーク同定用溶液Aとする。ピーク同定用溶液  
 144 A 10  $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作し、モンテルカスト  
 145 に対する相対保持時間約0.4 (類縁物質A)、約0.9  
 146 (類縁物質C、類縁物質D)、約1.2 (類縁物質E)及び約  
 147 1.9 (類縁物質F)のピークを同定する。また、ピーク  
 148 同定用溶液A 1 mLを透明なガラス容器に入れ、約20  
 149 分間放置し、ピーク同定用溶液Bとする。ピーク同定  
 150 用溶液B 10  $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作し、モンテ  
 151 ルカストに対する相対保持時間約0.8 (類縁物質B)の  
 152 ピークを同定するとき、類縁物質Bとモンテルカスト  
 153 の分離度は2.5以上であり、モンテルカストと類縁物  
 154 質Eの分離度は1.5以上である。

155 システムの再現性：標準溶液10  $\mu$ Lにつき、上記の条件  
 156 で試験を5回繰り返すとき、モンテルカストのピーク  
 157 面積の相対標準偏差は0.73 %以下である。

#### 158 貯法

159 保存条件 遮光して保存する。

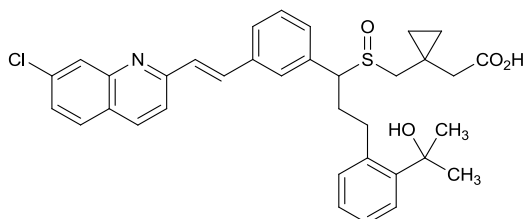
160 容器 気密容器。

#### 161 類縁物質の種類

162 類縁物質A : (1-[[[1-(3-[(1E)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)

163 エテニル]フェニル]-3-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)

164 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

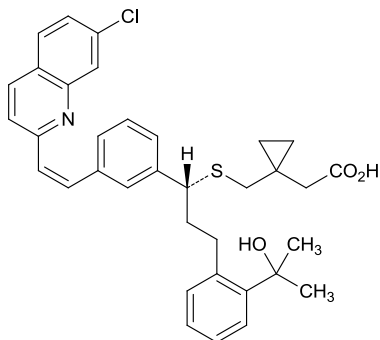


165

166 類縁物質B : (1-[[[1-(3-[(1Z)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)

167 エテニル]フェニル]-3-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)

168 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



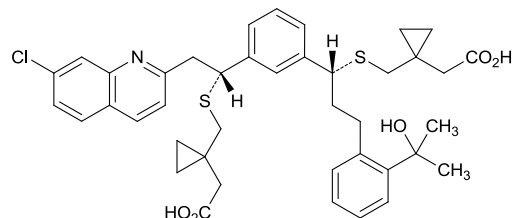
169

170 類縁物質C : (1-[[[1-(3-[(1R)-1-([1-(カルボキシメチル)

171 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-

172 イル)エチル]フェニル]-3-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)

173 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



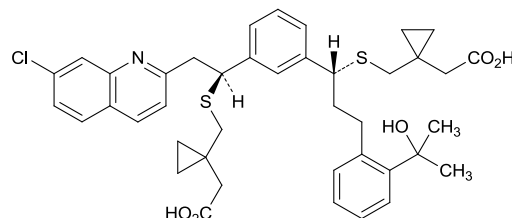
174

175 類縁物質D : (1-[[[1-(3-[(1S)-1-([1-(カルボキシメチル)

176 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-

177 イル)エチル]フェニル]-3-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)

178 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

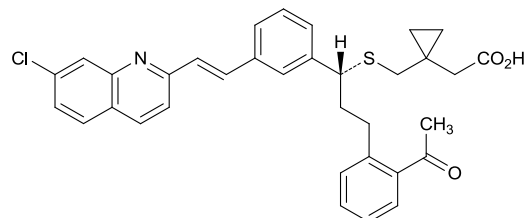


179

180 類縁物質E : (1-[[[1-(3-(2-アセチルフェニル)-1-[3-[(1E)-2-(7-

181 クロロキノリン-2-イル)エテニル]フェニル]プロピル)

182 スルファニル]メチル]シクロプロピル)酢酸

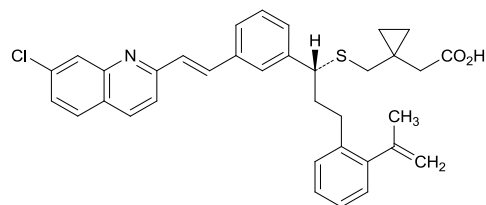


183

184 類縁物質F : (1-[[[1-(3-[(1E)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)

185 エテニル]フェニル]-3-[2-(1-メチルエテニル)フェニル]

186 プロピル)スルファニル]メチル]シクロプロピル)酢酸



187

188

#### 189 9.01 標準品の(1)の項に次を追加する。

190 モンテルカストナトリウム標準品

191 モンテルカストジシクロヘキシルアミン標準品

192 モンテルカストラセミ体標準品

193 ピーク同定用モンテルカスト標準品

194