

1 2.46 残留溶媒

2 以下のように改める。

3 残留溶媒では、原薬、添加剤及び製剤中に残留する有機溶媒
4 の管理及び確認、定量法を規定する。

5 1. 残留溶媒の管理

6 1. はじめに

7 医薬品(生薬及び生薬を配合した製剤を除く。以下同様。)中
8 の残留溶媒は、原薬若しくは添加剤の製造工程又は製剤の製造
9 工程で使用されるか生成する揮発性有機化学物質と定義される。
10 実生産工程で用いられている技術では、それらの溶媒を完全に
11 は除去できない。原薬の合成工程では、溶媒を適切に選ぶこと
12 により、収率を向上させたり、結晶形、純度、溶解性といった
13 原薬の物性を決めたりすることができる場合がある。このよう
14 に、溶媒は時として製造工程における重要なパラメーターとな
15 り得るものである。本試験法は、添加剤として意図的に用いら
16 れる溶媒及び溶媒付加物は対象としない。しかしながら、その
17 ような場合においても、製剤中の溶媒の含量を評価し、その妥
18 当性を示す必要がある。

19 残留溶媒が治療に役立つことはないので、全ての残留溶媒は、
20 製品規格、GMP又はその他の品質基準に適合し得るようなレ
21 ベル以下に減らすべきである。製剤中には安全性データによっ
22 て保証されるよりも高いレベルの残留溶媒を含んではならない。
23 許容できないような毒性を引き起こすことが知られている幾つ
24 かのクラス1の溶媒(表2.46-1参照)は、リスクベネフィット
25 の観点からの評価によって、妥当であることが明確に示されな
26 い限り、原薬、添加剤又は製剤の製造においては使用を避ける
27 べきである。クラス1ほどではないが、一定のレベル以上の毒
28 性を示すクラス2の溶媒(表2.46-2参照)については、起こり得
29 る有害な作用から患者を守るために、その残留量を規制すべき
30 である。理想的には、できるだけ低毒性のクラス3の溶媒(表
31 2.46-3参照)を用いるべきである。

32 原薬、添加剤及び製剤は、その製造又は精製の工程の後にも
33 溶媒が残留するような場合には、その溶媒の試験を行う必要が
34 ある。原薬、添加剤若しくは製剤の製造又は精製の工程で使用
35 されるか生成する溶媒についてのみ試験を行えばよい。製剤に
36 残留する溶媒については、製剤の試験を行ってもよいし、製剤
37 の製造に用いた各成分中の残留溶媒の含量から製剤中の含量を
38 計算する積算的な方法を用いてもよい。計算値が限度値以下の
39 場合には、製剤について残留溶媒の試験を行う必要はない。し
40 かしながら、計算値が限度値を超える場合には、その溶媒の含
41 量が、製剤化の過程で許容し得る量以下にまで減少したかどう
42 かを確かめるために、製剤の試験を行う必要がある。また、製
43 剤の製造工程で何らかの溶媒が用いられている場合にも、製剤
44 の試験を行う必要がある。

45 限度値は、全ての剤形及び投与経路の医薬品に適用されるが、
46 短期間の投与(30日以下)又は局所投与のような場合には、より
47 高い残留量も許容され得る。そうした残留量が妥当かどうかは
48 ケースバイケースで判断されるべきである。

49

50 2. 一般原則

51 2.1. リスクアセスメントによる残留溶媒の分類

52 残留溶媒の規制値の用語として、PDE (Permitted Daily
53 Exposure)を、医薬品中に残留する溶媒の1日当たりに摂取が
54 許容される最大量と定義して用いる。本試験法で規制する残留
55 溶媒は、ヒトの健康に及ぼし得るリスクに応じて、下記の三つ
56 のクラスに分類される。

57 (i) クラス1の溶媒(医薬品の製造において使用を避けるべき
58 溶媒): ヒトにおける発がん性が知られている溶媒や、ヒトに
59 おける発がん性が強く疑われる溶媒及び環境に有害な影響を及
60 ぼす溶媒である。クラス1の溶媒を表2.46-1に示す。

61 (ii) クラス2の溶媒(医薬品中の残留量を規制すべき溶媒): 遺
62 伝毒性は示さないが動物実験で発がん性を示した溶媒や、神経
63 毒性や催奇形性等発がん性以外の不可逆的な毒性を示した溶媒
64 及びその他の重大ではあるが可逆的な毒性が疑われる溶媒であ
65 る。クラス2の溶媒を表2.46-2に示す。

66 (iii) クラス3の溶媒(低毒性の溶媒): ヒトに対して低毒性と考
67 えられる溶媒で、健康上の理由からは曝露限度値の設定は必要
68 ない。クラス3の溶媒は、表2.46-3に示すもので、50 mg/day
69 以上のPDE値を持つ。

70 2.2. クラス2の溶媒の限度値設定のためのオプション

71 クラス2の溶媒について限度値を設定する場合には、次の二
72 つのオプションのいずれかを利用する。

73 2.2.1. オプション1

74 1日に服用される製剤の量を10 gと仮定した場合、式(1)を用
75 いて濃度限度値(ppm)が計算される。

$$76 \text{濃度限度値(ppm)} = \frac{1000 \times \text{PDE}}{\text{服用量}} \quad (1)$$

77 式中、PDEはmg/dayで、また、服用量はg/dayで表される。

78 これらの濃度限度値は、全ての原薬、添加剤又は製剤におい
79 て許容されるものとする。したがって、1日服用量が不明であ
80 るか一定しないような場合には、このオプションが適用し得る。
81 処方中の全ての原薬及び添加剤がオプション1に示された限度
82 値に適合する場合には、これらの成分はどのような比率でも
83 使用できる。この場合、1日服用量が10 gを超えなければ、計
84 算を行う必要はない。1日服用量が10 gを超える製剤には、オ
85 プション2を適用すべきである。

86 2.2.2. オプション2

87 製剤中の各成分が全てオプション1に示された限度値に適合
88 する必要はないと考えられる。表2.46-2のPDE値と実際の1
89 日最大服用量から、式(1)を用いて、製剤中に残留が許容され
90 る溶媒の濃度を算出してもよい。残留量を実際に可能な最小限
91 まで減らしたことが示された場合には、そうした限度値が許容
92 される。その限度値は、分析の精度、製造上の能力、製造工程
93 において起こり得るばらつきの大きさからみて現実的なもので
94 なければならず、かつ現在の医薬品の製造の標準的なレベルを
95 反映したものでなければならない。

96 オプション2を適用するには、製剤の各成分中に存在する残
97 留溶媒の量を加算すればよい。1日当たり摂取する溶媒の量の
98 合計は、PDE値以下でなければならない。

99 3. 分析方法

100 残留溶媒の測定法としては、ガスクロマトグラフィーのよう
101 なクロマトグラフィーの手法が一般に用いられる。本試験法又

102 は他の適切な方法に従って測定する。クラス3の溶媒しか存在
103 しない場合には、乾燥減量などの非特異的方法を用いてもよい。
104 残留溶媒の分析法は、適切にバリデートされていなければなら
105 ない。

106 4. 情報として必要な残留溶媒のレベル

107 医薬品の製造に当たっては、原薬又は添加剤の溶媒の含量に
108 関する情報が必要となる。下記の項目は、原薬又は添加剤の溶
109 媒の含量に関して必要となる情報の例として記載したものであ
110 る。

111 (i) クラス3の溶媒のみが存在すると考えられる場合：乾燥
112 減量が0.5%以下であること。

113 (ii) クラス2の溶媒のみが存在すると考えられる場合：存在
114 する溶媒の名称と、それらの全てがオプション1の限度値以下
115 であること。

116 (iii) クラス2の溶媒及びクラス3の溶媒が存在すると考えられ
117 る場合：クラス2の溶媒がオプション1の限度値以下であり、
118 かつクラス3の溶媒が0.5%以下であること。

119 クラス1の溶媒が存在すると考えられる場合には、それらの
120 溶媒を同定し、定量する必要がある。「存在すると考えられ
121 る」という表現の対象は、製造の最終工程で使用された溶媒及
122 び最終工程よりも前の工程で使用されたが、バリデートされた
123 工程によっても常に除くことができるとは限らない溶媒である。

124 クラス2又はクラス3の溶媒の残留量が、それぞれオプショ
125 ン1の限度値又は0.5%を超えている場合には、それらの溶媒を
126 同定し、定量する必要がある。

127 5. 残留溶媒の限度値

128 5.1. 医薬品の製造において使用を避けるべき溶媒

129 クラス1の溶媒は、許容できない毒性を持つ、又は環境に対
130 して有害な影響を及ぼすなどの理由から、原薬、添加剤及び製
131 剤の製造には用いるべきではない。治療上著しい利点を持つ製
132 剤を製造するために、その使用が避けられない場合でも、特に
133 正当化できる理由がない限り、表2.46-1に示した濃度限度値
134 以下とすべきである。1,1,1-トリクロロエタンについては、
135 環境に有害な影響を及ぼす物質であるため、表2.46-1に含め
136 た。表2.46-1に示された限度値1500 ppmは、安全性データ
137 の評価に基づくものである。

138 表2.46-1 クラス1の溶媒(医薬品の製造において使用を避け
139 るべき溶媒)

溶媒	濃度限度値(ppm)	使用を避ける理由
ベンゼン	2	発がん性
四塩化炭素	4	毒性及び環境への有害性
1,2-ジクロロエタン	5	毒性
1,1-ジクロロエタン	8	毒性
1,1,1-トリクロロエタン	1500	環境への有害性

140 5.2. 医薬品中の残留量を規制すべき溶媒

141 表2.46-2に示した溶媒は、それらが有する毒性のために、
142 医薬品中の残留を規制すべき溶媒である。

143 PDE値は0.1 mg/dayの単位まで、濃度限度値は10 ppmの単
144 位まで示した。表に示された値は、測定するときに必要な分析
145 の精度を反映するものではない。精度は、分析法のバリデーシ
146 ョンの際に決定されるべきである。

147 表2.46-2 クラス2の溶媒(医薬品中の残留量を規制すべき溶
148 媒)

溶媒	PDE (mg/day)	濃度限度値(ppm)
アセトニトリル	4.1	410
クロロベンゼン	3.6	360
クロロホルム	0.6	60
クメン	0.7	70
シクロヘキサン	38.8	3880
1,2-ジクロロエタン	18.7	1870
ジクロロメタン	6.0	600
1,2-ジメトキシエタン	1.0	100
N,N-ジメチルアセトアミド	10.9	1090
N,N-ジメチルホルムアミド	8.8	880
1,4-ジオキサン	3.8	380
2-エトキシエタノール	1.6	160
エチレングリコール	6.2	620
ホルムアミド	2.2	220
ヘキサン	2.9	290
メタノール	30.0	3000
2-メトキシエタノール	0.5	50
メチルブチルケトン	0.5	50
メチルシクロヘキサン	11.8	1180
メチルイソブチルケトン	45	4500
N-メチルピロリドン	5.3	530
ニトロメタン	0.5	50
ピリジン	2.0	200
スルホラン	1.6	160
テトラヒドロフラン	7.2	720
テトラリン	1.0	100
トルエン	8.9	890
1,1,2-トリクロロエタン	0.8	80
キシレン*	21.7	2170

149 * 通常、60%の*m*-キシレン、14%の*p*-キシレン、9%の*o*-キシレン及び17%
150 のエチルベンゼンの混合物

151 5.3. 低毒性の溶媒

152 表2.46-3に示したクラス3の溶媒は、毒性が低く、ヒトの
153 健康に及ぼすリスクも低いと考えられる。クラス3には、通常
154 医薬品中に含まれるレベルでヒトの健康に対して有害な影響を
155 及ぼすことが知られている溶媒は含まれていない。これらの溶
156 媒の残留量が、50 mg/day (オプション1では5000 ppm、すな
157 わち0.5%に相当する)以下であれば、その妥当性についての理
158 由を示さなくても許容される。これより高い残留値についても、
159 製造業者の製造能力やGMP遂行上の必要性から見て適当と考
160 えられる場合には、許容されるであろう。

161 5.4. 適当な毒性データが見当たらない溶媒

162 下記の溶媒(表2.46-4)も原薬、添加剤又は製剤の製造と関
163 連のある溶媒であるが、PDE値算出の基礎とすることのでき
164 る適当な毒性データが見当たらないものである。医薬品中にこ
165 れらの溶媒が残留する場合には、その残留の妥当性についての
166 理由を提示する必要がある。

167 表2.46-3 クラス3の溶媒(GMP又はその他の品質基準により規
168 制されるべき溶媒)

酢酸	ヘプタン
アセトン	酢酸イソブチル
アニソール	酢酸イソプロピル
1-ブタノール	酢酸メチル
2-ブタノール	3-メチル-1-ブタノール
酢酸 n-ブチル	メチルエチルケトン
t-ブチルメチルエーテル	2-メチル-1-プロパノール
ジメチルスルホキシド	ペンタン
エタノール	1-ペンタノール
酢酸エチル	1-プロパノール
ジエチルエーテル	2-プロパノール
ギ酸エチル	酢酸プロピル
ギ酸	トリエチルアミン

169 表2.46-4 適当な毒性データが見当たらない溶媒

1,1-ジエトキシプロパン	メチルイソプロピルケトン
1,1-ジメトキシメタン	メチルテトラヒドロフラン
2,2-ジメトキシプロパン	石油エーテル
イソオクタン	トリクロロ酢酸
イソプロピルエーテル	トリフルオロ酢酸

170 II. 残留溶媒の確認、定量法

171 残留溶媒を溶出するために、試料はできるだけ溶解させる。
172 有効成分と添加剤のみではなく、製剤も取り扱うため、場合によ
173 っては製剤の構成成分の幾つかは完全には溶解しないことも
174 許容される。このような場合には、存在する残留溶媒が溶出さ
175 れるように、初めに製剤等を粉末状に粉碎する前処理が必要で
176 ある。操作は、揮発性残留溶媒の損失を防ぐために、できるだ
177 け速やかに行う。

178 以下に記載するガスクロマトグラフィーの試験条件やヘッド
179 スペースの操作条件は、設定するパラメーターやその記載方法
180 が装置により異なっている場合がある。これらを設定する場合
181 には、システム適合性に適合することが確認できれば、使用す
182 る装置に応じて変更することが必要である。

183 なお、試験に用いる試薬は、規定するもののほか、当該試験
184 の目的にかなうものを用いることができる。

185 1. クラス1とクラス2の残留溶媒

186 以下の操作は、どのような残留溶媒が試料中に存在するか
187 という情報が得られない場合に、残留溶媒を同定し、定量する
188 のに用いられる。特定の溶媒が存在するという情報がある場合
189 には、操作法A及び操作法Bは実施する必要はなく、操作法C
190 により、あるいは他の適切な方法に従って残留溶媒の定量を実
191 施する。

192 残留溶媒の同定、限度試験及び定量試験の適用のためのフロ
193 ーチャートを図2.46-1に示す。

194 1.1. 水溶性試料

195 1.1.1. 操作法A

196 次の条件でガスクロマトグラフィー (2.02) により試験を行
197 う。

198 クラス1用標準原液：ジメチルスルホキシド約9 mLに残留溶媒
199 クラス1標準品1 mLを正確に加え、水を加えて正確に100
200 mLとする。この液1 mLを正確に量り、あらかじめ水約50
201 mLを入れたメスフラスコに入れ、水を加えて100 mLとす
202 る。この液10 mLを正確に量り、あらかじめ水約50 mLを入
203 れたメスフラスコに入れ、水を加えて100 mLとする。

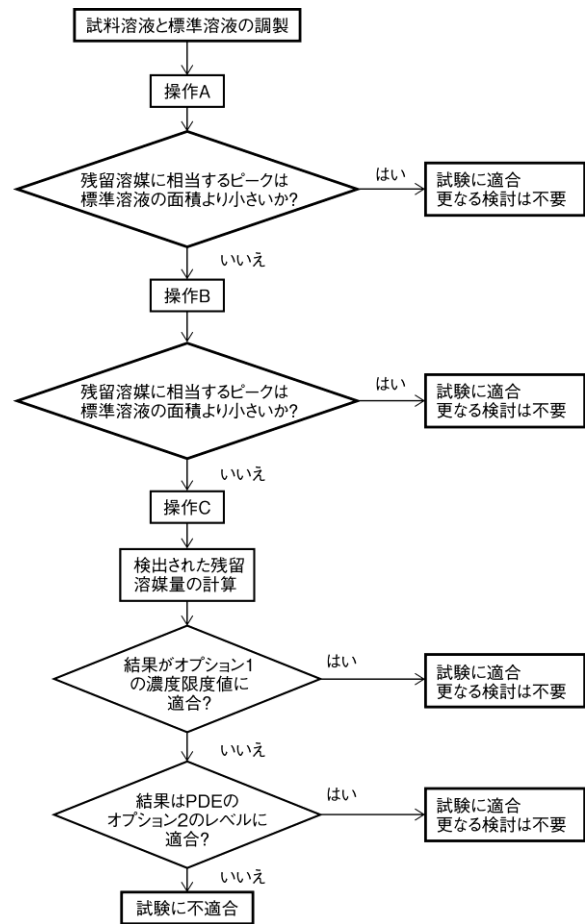
204 クラス1用標準液：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バ
205 イアルにクラス1用標準原液1 mLを正確に加え、栓及びキャ
206 ップをして振り混ぜる。

207 クラス2用標準原液A：残留溶媒クラス2A標準品1 mLを正確に
208 量り、水を加えて正確に100 mLとする。

209 クラス2用標準原液B：残留溶媒クラス2B標準品1 mLを正確に
210 量り、水を加えて正確に100 mLとする。

211 クラス2用標準原液C：残留溶媒クラス2C標準品1 mLを正確に
212 量り、水を加えて正確に100 mLとする。

213



214

215

216

図2.46-1 残留溶媒の同定、限度試験及び定量試験の適用のためのフローチャート

217 クラス2用標準液A：クラス2用標準原液A 1 mLを正確に量り、
218 ヘッドスペース用バイアルに入れ、水5 mLを正確に加え、
219 栓及びキャップをして振り混ぜる。

220 クラス2用標準液B：クラス2用標準原液B 5 mLを正確に量り、
221 ヘッドスペース用バイアルに入れ、水1 mLを正確に加え、
222 栓及びキャップをして振り混ぜる。

223 クラス2用標準液C：クラス2用標準原液C 1 mLを正確に量り、
224 ヘッドスペース用バイアルに入れ、水5 mLを正確に加え、
225 栓及びキャップをして振り混ぜる。

226 試料原液：試料0.25 gをとり、水に溶かし、正確に25 mLとす
227 る。

228 検液：試料原液5 mLを正確に量り、ヘッドスペース用バイアル
229 に入れ、水1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振り
230 混ぜる。

- 231 クラス1用システム適合性試験用溶液：クラス1用標準原液1
232 mLを正確に量り、ヘッドスペース用バイアルに入れ、試料
233 原液5 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振り混ぜる。
234 試験条件
- 235 検出器：水素炎イオン化検出器
236 カラム：内径0.32 mm (又は0.53 mm)、長さ30 mのフュー
237 ズドシリカ管(又はワイドボア管)の内面にガスクロマトグ
238 ラフィー用6%シアノプロピルフェニル-94%ジメチルシ
239 リコンポリマーを厚さ1.8 μm (又は3.0 μm)に被覆する。
240 カラム温度：40°Cを20分間保持した後、毎分10°Cで240°C
241 まで昇温し、240°Cを20分間保持する。
242 注入口温度：140°C
243 検出器温度：250°C
244 キャリヤーガス：窒素又はヘリウム
245 流量：約35 cm/秒
246 スプリット比：1：5 (注：感度を最適化するためにスプリッ
247 ト比は適宜変更する。)
- 248 システム適合性
249 検出の確認：クラス1用標準液、クラス1用システム適合性
250 試験用溶液につき、上記の条件で操作するとき、クラス1
251 用標準液から得られる1,1,1-トリクロロエタンのピーク
252 のSN比は5以上、クラス1用システム適合性試験用溶液か
253 ら得られるピークのSN比はそれぞれ3以上である。
254 システムの性能：クラス2用標準液A又はシステム適合性試
255 験用溶液につき、上記の条件で操作するとき、アセトニト
256 リルとジクロロメタンのピークの分離度は1.0以上である。
257 ただし、システム適合性試験用残留溶媒標準品の水溶液(1
258 →100) 1 mLを正確に量り、ヘッドスペース用バイアルに
259 入れ、水5 mLを正確に加え、栓及びキャップをして混ぜ、
260 システム適合性試験用溶液とする。
261 システムの再現性：クラス1用標準液につき、上記の条件で
262 試験を6回繰り返すとき、個々のピーク面積の相対標準偏
263 差は15%以下である。
264 ヘッドスペースは、表2.46-5に記載した操作条件の一つに
265 従い、クラス1用標準液、クラス2用標準液A、クラス2用標準
266 液B、クラス2用標準液C及び検液のヘッドスペースの気体を
267 同量(約1.0 mL)注入し、クロマトグラムを求め、主要なピーク
268 のピークレスポンスを求める。検液の1,1,1-トリクロロエタ
269 ン以外のピークのピークレスポンスがクラス1用標準液、クラ
270 ス2用標準液A、クラス2用標準液B又はクラス2用標準液Cのそ
271 れぞれのピークのピークレスポンス以上であるとき、若しくは
272 1,1,1-トリクロロエタンのピークのピークレスポンスがクラ
273 ス1用標準液の1,1,1-トリクロロエタンのピークのピークレス
274 ポンスの150倍以上であるとき、ピークの同定のために操作法
275 Bを行う。それ以外の場合は適合とする。
- 276 1.1.2. 操作法B
277 次の条件でガスクロマトグラフィー (2.02) により試験を行
278 う。
279 クラス1用標準原液、クラス1用標準液、クラス1用システム
280 適合性試験用溶液、クラス2用標準原液A、クラス2用標準原液
281 B、クラス2用標準原液C、クラス2用標準液A、クラス2用標準
282 液B、クラス2用標準液C、試料原液及び検液は操作法Aを準用
283 する。
284 試験条件
- 285 検出器：水素炎イオン化検出器
286 カラム：内径0.32 mm (又は0.53 mm)、長さ30 mのフュー
287 ズドシリカ管(又はワイドボア管)の内面にガスクロマトグ
288 ラフィー用ポリエチレングリコールを厚さ0.25 μm に被覆
289 する。
290 カラム温度：50°Cを20分間保持した後、毎分6°Cで165°Cま
291 で昇温し、165°Cを20分間保持する。
292 注入口温度：140°C
293 検出器温度：250°C
294 キャリヤーガス：窒素又はヘリウム
295 流量：約35 cm/秒
296 スプリット比：1：5 (注：感度を最適化するためにスプリッ
297 ト比は適宜変更する。)
- 298 システム適合性
299 検出の確認：クラス1用標準液、クラス1用システム適合性
300 試験用溶液につき、上記の条件で操作するとき、クラス1
301 用標準液から得られるベンゼンのピークのSN比は5以上、
302 クラス1用システム適合性試験用溶液から得られるピーク
303 のSN比はそれぞれ3以上である。
304 システムの性能：クラス2用標準液A又はシステム適合性試
305 験用溶液につき、上記の条件で操作するとき、アセトニト
306 リルと *cis*-1,2-ジクロロエタンのピークの分離度は1.0
307 以上である。ただし、システム適合性試験用残留溶媒標準
308 品の水溶液(1→100) 1 mLを正確に量り、ヘッドスペース
309 用バイアルに入れ、水5 mLを正確に加え、栓及びキャッ
310 プをして混ぜ、システム適合性試験用溶液とする。
311 システムの再現性：クラス1用標準液につき、上記の条件で
312 試験を6回繰り返すとき、個々のピーク面積の相対標準偏
313 差は15%以下である。
314 ヘッドスペースは、表2.46-5に記載した操作条件の一つに
315 従い、クラス1用標準液、クラス2用標準液A、クラス2用標準
316 液B、クラス2用標準液C及び検液のヘッドスペースの気体を
317 同量(約1.0 mL)注入し、クロマトグラムを求め、主要なピーク
318 のピークレスポンスを求める。検液のピークのピークレスポ
319 ンスがクラス1用標準液、クラス2用標準液A、クラス2用標準液
320 B又はクラス2用標準液Cのそれぞれのピークのピークレスポ
321 ンス以上であるとき、それらのピークの定量のために操作法C
322 を行う。それ以外の場合は適合とする。
- 323 1.1.3. 操作法C
324 次の条件でガスクロマトグラフィー (2.02) により試験を行
325 う。
326 クラス1用標準原液、クラス1用標準液、クラス2用標準原液
327 A、クラス2用標準液A、クラス2用標準原液C、クラス2用標準
328 液C及びクラス1用システム適合性試験用溶液は操作法Aを準
329 用する。
330 標準原液(注：操作法A及び操作法Bにより、同定、確認された
331 それぞれのピークに対し、それぞれの標準原液を調製する。
332 1,1,1-トリクロロエタン以外のクラス1の溶媒の場合、操作
333 法Aのクラス1用標準原液の調製法に従い、最初の希釈を行
334 う。)：操作法A及び操作法Bにより同定、確認されたそれぞ
335 れの残留溶媒のピークに対応する適切な溶媒の量を正確に量
336 り、適切な容器に入れる。これに水を加えて定量的に希釈し、
337 表2.46-1又は表2.46-2に規定された濃度限度値の1/20の
338 濃度とする。必要であれば、段階的に希釈する。

339 標準液：標準原液1 mLを正確に量り、ヘッドスペース用バイ
340 アルに入れる。これに水5 mLを正確に加え、栓及びキャッ
341 プをして振り混ぜる。

342 試料原液：試料約0.25 gを精密に量り、水に溶かし、正確に25
343 mLとする。

344 検液：試料原液5 mLを正確に量り、ヘッドスペース用バイア
345 ルに入れ、水1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振
346 り混ぜる。

347 添加試験用溶液(注：操作法A及び操作法Bにより、同定、確認
348 されたそれぞれのピークに対し、それぞれの添加試験用溶液
349 を調製する。)：試料原液5 mLを正確に量り、ヘッドスペー
350 ス用バイアルに入れ、標準原液1 mLを正確に加え、栓及び
351 キャップをして振り混ぜる。

352 試験条件及びシステム適合性は基本的に操作法Aに準じる。
353 ただし、検出の確認は不要であり、システム再現性にはクラス
354 1標準液に代えて標準液を用いる。操作法Aから得られたクロ
355 マトグラフィーの結果が操作法Bから得られたクロマトグラフ
356 ィーの結果に劣る場合は、操作法Bに準じる。

357 標準液、検液、添加試験用溶液それぞれ約1.0 mLの同量に
358 つき、表2.46-5のいずれかのヘッドスペース条件で試験を行
359 い、主な残留溶媒のピーク面積を測定し、以下の式により残留
360 溶媒量を計算する。

$$361 \text{ 残留溶媒量(ppm)} = 5 (C/M) \{A_T / (A_S - A_T)\}$$

362 C ：標準原液中の標準品の濃度($\mu\text{g/mL}$)

363 M ：試料原液の調製に用いた試料秤取量(g)

364 A_T ：検液に含まれるそれぞれの残留溶媒のピーク面積

365 A_S ：添加試験用溶液に含まれるそれぞれの残留溶媒のピー
366 ク面積

367 1.2. 非水溶性試料

368 1.2.1. 操作法A

369 次の条件でガスクロマトグラフィー (2.02) により試験を行
370 う。なお、ジメチルスルホキシドは*N,N*-ジメチルホルムアミ
371 ドの代替溶媒として置き換え可能である。

372 クラス1用標準原液：*N,N*-ジメチルホルムアミド約80 mLに
373 残留溶媒クラス1標準品1 mLを正確に加え、*N,N*-ジメチル
374 ホルムアミドを加えて正確に100 mLとする。この液1 mLを
375 正確に量り、あらかじめ*N,N*-ジメチルホルムアミド約80
376 mLを入れたメスフラスコに入れ、*N,N*-ジメチルホルムア
377 ミドを加えて100 mLとする(この液を残留溶媒クラス1標準
378 品から調製した中間希釈液とし、クラス1用システム適合性
379 試験用溶液の調製に用いる)。この液1 mLを正確に量り、
380 *N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて正確に10 mLとする。

381 クラス1用標準液：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バ
382 イアルにクラス1用標準原液1 mLを正確に加え、栓及びキャ
383 ップをして振り混ぜる。

384 クラス2用標準原液A：*N,N*-ジメチルホルムアミド約80 mL
385 に残留溶媒クラス2A標準品1 mLを正確に加え、*N,N*-ジメ
386 チルホルムアミドを加えて正確に100 mLとする。

387 クラス2用標準原液B：残留溶媒クラス2B標準品0.5 mLを正確
388 に量り、*N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて正確に10 mL
389 とする。

390 クラス2用標準原液C：*N,N*-ジメチルホルムアミド約80 mL

391 に残留溶媒クラス2C標準品1 mLを正確に加え、*N,N*-ジメ
392 チルホルムアミドを加えて正確に100 mLとする。

393 クラス2用標準液A：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用
394 バイアルにクラス2用標準原液A 1 mLを正確に加え、栓及び
395 キャップをして振り混ぜる。

396 クラス2用標準液B：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用
397 バイアルにクラス2用標準原液B 1 mLを正確に加え、栓及び
398 キャップをして振り混ぜる。

399 クラス2用標準液C：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用
400 バイアルにクラス2用標準原液C 1 mLを正確に加え、栓及び
401 キャップをして振り混ぜる。

402 試料原液：試料0.5 gをとり、*N,N*-ジメチルホルムアミドを
403 加えて正確に10 mLとする。

404 検液：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バイアルに試
405 料原液1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振り混ぜ
406 る。

407 クラス1用システム適合性試験用溶液：試料原液5 mL及び残留
408 溶媒クラス1標準品から調製した中間希釈液0.5 mLを正確に
409 量り、混合する。この液1 mLを正確に、水5 mLを正確に入
410 れたヘッドスペース用バイアルに加え、栓及びキャップをし
411 て振り混ぜる。

412 試験条件

413 検出器：水素炎イオン化検出器

414 カラム：内径0.53 mm、長さ30 mのワイドボア管の内面に
415 ガスクロマトグラフィー用6%シアノプロピルフェニル-
416 94%ジメチルシリコーンポリマーを厚さ3.0 μm に被覆す
417 る。

418 カラム温度：40°Cを20分間保持した後、毎分10°Cで240°C
419 まで昇温し、240°Cを20分間保持する。

420 注入口温度：140°C

421 検出器温度：250°C

422 キャリヤーガス：ヘリウム

423 流量：約35 cm³/分

424 スプリット比：1：3(注：感度を最適化するためにスプリッ
425 ト比は適宜変更する。)

426 システム適合性

427 検出の確認：クラス1用標準液、クラス1用システム適合性
428 試験用溶液につき、上記の条件で操作するとき、クラス1
429 用標準液から得られる1,1,1-トリクロロエタンのピーク
430 のSN比は5以上、クラス1用システム適合性試験用溶液か
431 ら得られるピークのSN比はそれぞれ3以上である。

432 システムの性能：クラス2用標準液A又はシステム適合性試
433 験用溶液につき、上記の条件で操作するとき、アセトニト
434 リルとジクロロメタンのピークの分離度は1.0以上である。
435 ただし、システム適合性試験用残留溶媒標準品の*N,N*-ジ
436 メチルホルムアミド溶液(1→100) 1 mLを正確に量り、
437 ヘッドスペース用バイアルに入れ、水5 mLを正確に加え、
438 栓及びキャップをして混ぜ、システム適合性試験用溶液と
439 する。

440 システムの再現性：クラス1用標準液につき、上記の条件で
441 試験を6回繰り返すとき、個々のピーク面積の相対標準偏
442 差は15%以下である。

443 ヘッドスペースは表2.46-5に記載したカラム3の操作条件
444 に従い、クラス1用標準液、クラス2用標準液A、クラス2用標

445 準液B, クラス2用標準液C及び検液のヘッドスペースの気体
446 を同量(約1.0 mL)注入し, クロマトグラムを求め, 主要なピーク
447 のピークレスポンスを求める. 検液の1,1,1-トリクロロエ
448 タン以外のピークのピークレスポンスがクラス1用標準液, ク
449 ラス2用標準液A, クラス2用標準液B若しくはクラス2用標準
450 液Cのそれぞれのピークのピークレスポンス以上であるとき,
451 又は1,1,1-トリクロロエタンのピークのピークレスポンスが
452 クラス1用標準液の1,1,1-トリクロロエタンのピークのピーク
453 レスポンスの150倍以上であるとき, ピークの同定のために操
454 作法Bを行う. それ以外の場合は適合とする.

455 1.2.2. 操作法B

456 次の条件でガスクロマトグラフィー (2.02) により試験を行
457 う.

458 クラス1用標準原液, クラス1用標準液, クラス1用システム
459 適合性試験用溶液, クラス2用標準原液A, クラス2用標準原液
460 B, クラス2用標準原液C, クラス2用標準液A, クラス2用標準
461 液B, クラス2用標準液C, 試料原液及び検液は操作法Aを準用
462 する.

463 ガスクロマトグラフィーは, 水溶性試料の操作法Bの操作法
464 に従う. ただし, スプリット比は1:3とし(感度を最適化する
465 ためにスプリット比は適宜変更する), システム適合性試験用
466 溶液は操作法Aを準用する.

467 ヘッドスペースは, 表2.46-5に記載した操作条件の一つに
468 従い, クラス1用標準液, クラス2用標準液A, クラス2用標準
469 液B, クラス2用標準液C及び検液のヘッドスペースの気体を
470 同量(約1.0 mL)注入し, クロマトグラムを求め, 主要なピーク
471 のピークレスポンスを求める. 検液のピークのピークレスポ
472 スがクラス1用標準液, クラス2用標準液A, クラス2用標準液
473 B又はクラス2用標準液Cのそれぞれのピークのピークレスポ
474 ンス以上の場合, それらのピークの定量のために操作法Cを行
475 う. それ以外の場合は適合とする.

476 1.2.3. 操作法C

477 次の条件でガスクロマトグラフィー (2.02) により試験を行
478 う.

479 クラス1用標準原液, クラス1用標準液, クラス1用システム
480 適合性試験用溶液, クラス2用標準原液A, クラス2用標準液A,
481 クラス2用標準原液C及びクラス2用標準液Cは操作法Aを準用
482 する.

483 標準原液(注: 操作法A及び操作法Bにより, 同定, 確認された
484 それぞれのピークに対し, それぞれの標準原液を調製する.
485 1,1,1-トリクロロエタン以外のクラス1の溶媒の場合, 操作
486 法Aのクラス1用標準原液の調製法に従い, 最初の希釈を行
487 う.): 操作法A及び操作法Bにより同定, 確認されたそれぞ
488 れの残留溶媒のピークに対応する適切な溶媒の量を正確に量
489 り, 適切な容器に入れる. これに水を加えて定量的に希釈し,
490 表2.46-1又は表2.46-2に規定された濃度限度値の1/20の
491 濃度とする. 必要であれば, 段階的に希釈する.

492 標準液: 水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バイアルに
493 標準原液1 mLを正確に加え, 栓及びキャップをして混ぜる.
494 試料原液: 試料約0.5 gを精密に量り, *N,N*-ジメチルホルム
495 アミドを加えて正確に10 mLとする.

496 検液: 水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バイアルに試
497 料原液1 mLを正確に加え, 栓及びキャップをして振り混ぜ
498 る.

499 添加試験用溶液(注: 操作法A及び操作法Bにより, 同定, 確認
500 されたそれぞれのピークに対し, それぞれの添加試験用溶液
501 を調製する.): 試料原液1 mLを正確に量り, ヘッドスペー
502 ス用バイアルに入れ, 標準原液1 mLを正確に加え, 更に水4
503 mLを正確に加え, 栓及びキャップをして振り混ぜる.

504 試験条件及びシステム適合性は, 基本的に操作法Aに準じる.
505 ただし, 検出の確認は不要であり, システム再現性にはクラス
506 1標準液に代えて標準液を用いる. 操作法Aから得られたクロ
507 マトグラフィーの結果が操作法Bから得られたクロマトグラフ
508 ィーの結果に劣る場合は, 操作法Bに準じる.

509 標準液, 検液及び添加試験用溶液それぞれ約1.0 mLにつき,
510 表2.46-5のいずれかのヘッドスペース条件で試験を行い, 主
511 な残留溶媒のピーク面積を測定し, 以下の式により残留溶媒量
512 を計算する.

$$513 \text{ 残留溶媒量(ppm)} = 10 (C/M) \{A_T / (A_S - A_T)\}$$

514 *C*: 標準原液中の標準品の濃度(µg/mL)

515 *M*: 試料原液の調製に用いた試料秤取量(g)

516 *A_T*: 検液に含まれるそれぞれの残留溶媒のピーク面積

517 *A_S*: 添加試験用溶液に含まれるそれぞれの残留溶媒のピー
518 ク面積

519

520 1.3. ヘッドスペース装置の試験条件及びその他の留意事項

521 表2.46-5にヘッドスペース条件の例を示す.

522 本試験法では, ヘッドスペース法のガスクロマトグラフィーの
523 方法を示すが, クラス2の溶媒のうち, 2-エトキシエタノー
524 ル, エチレングリコール, ホルムアミド, 2-メトキシエタノー
525 ル, *N*-メチルピロリドン及びビスルホランはヘッドスペース
526 法では感度が低く分析が困難であるため, その他のバリデート
527 された方法で測定する必要がある. また, 本試験法で溶媒とし
528 て使用する*N,N*-ジメチルアセトアミド, *N,N*-ジメチルホル
529 ムアミドは上記の6種の溶媒と共に, 残留溶媒クラス2A標準品,
530 残留溶媒クラス2B標準品, 残留溶媒クラス2C標準品のいづれ
531 にも含まれていないため, 必要に応じて適切なバリデートされ
532 た方法で分析する必要がある.

533 表2.46-5 ヘッドスペース装置の操作条件

	ヘッドスペース装置の操作条件		
	1	2	3
バイアル内平衡温度(°C)	80	105	80
バイアル内平衡時間(分)	60	45	45
注入ライン温度(°C)	85	110	105
シリンジ温度(°C)	80 ~ 90	105 ~ 115	80 ~ 90
キャリアーガス: 適切な圧力下で窒素又はヘリウム			
加圧時間(秒間)	60以上	60以上	60以上
試料注入量(mL)*	1	1	1

534 * 又は, 試験方法の基準を満たす場合, 機器メーカーの推奨値に従う. 適切な感度
535 が得られる場合, 1 mL未満の注入量は許容される.

536 2. クラス3の溶媒

537 1.に従って試験を行う. 又は, 適切にバリデートされた別の
538 方法で試験を行う. 標準液等は対象となる溶媒に合わせて適切
539 に調製する.

540 クラス3の溶媒のみが残留している場合は, 乾燥減量試験法
541 (2.41)を用いることができる. ただし, 乾燥減量値が0.5%を
542 超える場合や, その他の溶媒が共存する場合には, 本試験法又
543 は他の適切な方法に従って同定し, 必要な場合には定量する.

544 3. 標準品

545 (i) 残留溶媒クラス1標準品(ベンゼン, 四塩化炭素, 1,2-ジ
546 クロロエタン, 1,1-ジクロロエテン, 1,1,1-トリクロロエタ
547 ンの混合溶液)

548 (ii) 残留溶媒クラス2A標準品(アセトニトリル, クロロベン
549 ゼン, クメン, シクロヘキサン, 1,2-ジクロロエテン(*cis*-
550 1,2-ジクロロエテン, *trans*-1,2-ジクロロエテン), ジクロ
551 ロメタン, 1,4-ジオキサン, メタノール, メチルシクロヘキ
552 サン, テトラヒドロフラン, トルエン, キシレン(エチルベン
553 ゼン, *m*-キシレン, *o*-キシレン, *p*-キシレン)の混合溶液)

554 (iii) 残留溶媒クラス2B標準品(クロロホルム, 1,2-ジメトキシ
555 エタン, ヘキサン, メチルブチルケトン, ニトロメタン, ピ
556 リジン, テトラリン, 1,1,2-トリクロロエテンの混合溶液)

557 (iv) 残留溶媒クラス2C標準品(メチルイソブチルケトン)

558 (v) システム適合性試験用残留溶媒標準品(アセトニトリル,
559 *cis*-1,2-ジクロロエテン, ジクロロメタンの混合溶液)

560